

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ.

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16034/05/01

від 25.05.2017

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ

Ця інформація не є повною, щодо ефективності та безпеки застосування таблеток ламівудин/зидовудин. Дивись повну інформацію про застосування для таблеток ламівудин/зидовудин.

ЛАМІВУДИН/ ЗИДОВУДИН таблетки, вкриті оболонкою, 150 мг/ 300 мг

Затверджено в США : 1997

Рецептурний препарат

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: РИЗИК ГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ, МІОПАТІЇ, ЛАКТОАЦИДОЗУ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

Дивись повну інформацію щодо застосування препарату для отримання попереджувального повідомлення в коробці.

- Гематологічна токсичність, включаючи нейтропенію і анемію були пов'язані з використанням зидовудину, що є одним з компонентів ламівудин/зидовудин таблетки (5.1)
- Симптоматична міопатія, пов'язана з тривалим використанням зидовудину (5.2)
- Лактоацидоз і гепатомегалія з жировою дистрофією, в тому числі зі смертельними випадками, були зареєстровані при використанні аналогів нуклеозидів, включаючи зидовудин. При виникненні клінічних або лабораторних ознак лактоацидозу або вираженої гепатотоксичності, лікування слід призупинити (5.3)
- Загострення гепатиту В було зареєстровано у пацієнтів ко-інфікованих вірусом гепатиту В (HBV) та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-1) що припинили прийом ламівудину, компонент таблетки ламівудин/зидовудин. Хворим досліджують функцію печінки й, в разі необхідності, ініціюють лікування анти-гепатиту В (5.4)

ОСТАННІ ВЕЛИКІ ЗМІНИ

Спосіб застосування та дози (2.2)

Лютий 2009

Застереження та Рекомендації (5.7)

Лютий 2009

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Ламівудин/ Зидовудин таблетка, це комбінація двох нуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази, застосовується для лікування ВІЛ-1 інфекції у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- Дорослі та підлітки, маса тіла яких не менше 30 кг: 1 таблетка двічі на день (2.1)
- Педіатрія: Дозування розраховується на вагу тіла і не повинно перевищувати дозу для дорослих (2.2)
- Ламівудин/ Зидовудин таблетка, препарат фіксованої дози, не слід застосовувати дітям з масою тіла до 30 кг, пацієнтам що потребують корегування дози, з нирковою недостатністю, або печенковою недостатністю, або пацієнтам у яких спостерігаються побічні реакції при застосуванні обмежувальних доз (2.3)

ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки: 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Ламівудин/ Зидовудин таблетки протипоказані пацієнтам з підвищеною чутливістю до компонентів препарату в анамнезі (наприклад, анафілаксія, синдром Стивенса-Джонсона).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Гематологічна токсичність/ пригнічення кісткового мозку, включаючи нейтропенію і анемію були пов'язані з використанням зидовудину, що є одним з компонентів ламівудин/зидовудин таблетки (5.1)
- Симптоматична міопатія, пов'язана з тривалим використанням зидовудину (5.2)
- Лактоацидоз і гепатомегалія з жировою дистрофією, в тому числі зі смертельними випадками, були зареєстровані при використанні аналогів нуклеозидів, включаючи зидовудин. При виникненні клінічних або лабораторних ознак лактоацидозу або вираженої гепатотоксичності, лікування слід призупинити (5.3)
- Загострення гепатиту В було зареєстровано у пацієнтів ко-інфікованих вірусом гепатиту В (HBV) та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-1) що припинили прийом ламівудину, компонент таблетки ламівудин/зидовудин. Хворим досліджують функцію печінки й, в разі необхідності, ініціюють лікування анти-гепатиту В (5.4)
- Ламівудин/ Зидовудин таблетки не слід застосовувати разом з іншими препаратами до складу яких входять ламівудин або зидовудин, або препарати, що містять емтрицитабін. (5.5)
- Декомпенсований гепатит, деякі випадки зі смертельними наслідками, спостерігалися у пацієнтів ко-інфікованих HIV-1/HCV, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію та інтерферон альфа з/без рибавіріну. З медичної точки зору необхідно припинити прийом препарату ламівудин/ зидовудин таблетки, й розглянути питання зменшення дози або відміни інтерферону альфа, або рибавіріну, або обох.(5.6)
- Повідомлялось про загострення анемії у ко-інфікованих пацієнтів з HIV-1/HCV, які отримували одночасно рибавірін і зидовудин. Не рекомендується спільне застосування рибавіріну та зидовудину. (5.6)
- Панкреатит: Слід застосовувати з обережністю у педіатричних пацієнтів, з панкреатитом в анамнезі або з іншими значними факторами ризику для панкреатиту. Припинити лікування як клінічно значуще. (5.7)

- Синдром імунного відновлення (5.8) та Перерозподіл/ аккумуляція жирових відкладень (5.9) були зареєстровані у пацієнтів з комбінованою антиретровірусною терапією.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

- Найбільш часто спостерігались побічні реакції (частота більше або дорівнює 15%) при клінічних дослідженнях у дорослих і дітей ВІЛ-1, при застосуванні комбінованих ламівудин та зидовудин, були головний біль, нудота, нездужання та втома, назальні ознаки і симптоми, діарея та кашель. (6.1)

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- Одночасне застосування слід уникати з наступними препаратами: ставудин (7.1), залцитабін (7.1), доксорубіцин (7.2).
- Пригнічення кісткового мозку/ цитотоксичні агенти: Може збільшити гематологічну токсичність зидовудину.(7.3)

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Годуючі матері: ВІЛ-1-інфіковані матері в Сполучених Штатах не повинні годувати груддю, щоб уникнути потенційної передачі постнатального ВІЛ-1. (8.3)

Переглянуто: Квітень 2010

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ: ЗМІСТ*

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ГЕМАТОЛОГІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ, МІОПАТІЯ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

1. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ
2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- 2.1 Дорослі та підлітки вагою не менше 30 кг
- 2.2 Педіатричні пацієнти
- 2.3 Пацієнти, що потребують корегування дози

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

5. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І РЕКОМЕНДАЦІЇ

5.1 Гематологічна токсичність /Пригнічення кісткового мозку

5.2 Міопатія

5.3 Лактоацидоз / Гепатомегалія зі Стеатозом

5.4 Пацієнти з ВІЛ-1 та ко-інфіковані вірусом гепатиту В

5.5 Застосування з іншими препаратами до складу яких входять ламівудин або зидовудин, або препарати, що містять

емтрицитабін

5.6 Застосування схеми лікування на базі інтерферону та рибавіріну

5.7 Панкреатит

5.8 Синдром імунного відновлення

5.9 Перерозподіл жирових відкладень

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Клінічні дослідження, досвід

6.2 Постмаркетинговий досвід

7. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Антиретровірусні агенти

7.2 Доксорубіцин

7.3 Гематологічні/ Пригнічення кісткового мозку/ Цитотоксичні агенти

7.4 Схема лікування на базі інтерферону та рибавіріну

7.5 Триметоприм/ Сульфаметоксазол (ТМР/ СМК)

8. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

8.1 Вагітність

8.3 Годуючі матері

8.4 Застосування в педіатрії

8.5 Застосування у людей похилого віку

8.6 Ниркова недостатність

8.7 Печінкова недостатність

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.3 Фармакокінетика

12.4 Мікробіологія

13. НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності

13.2 Репродуктивне та токсикологічне дослідження

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Дорослі

14.2 Профілактика передачі ВІЛ-1 від матері до плода

16 ПОСТАВКА/ ЗБЕРІГАННЯ ТА ОБРОБКА

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

17.1 Рекомендації для пацієнта

* Розділи і підрозділи, опущені, відносно повної інформації щодо призначення не вказані

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ГЕМАТОЛОГІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ, МІОПАТІЯ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

Зидовудин, один з 2-х активних інгредієнтів препарату ламівудин/ зидовудин таблетки, був пов'язаний з гематологічною токсичністю, включаючи нейтропенію та анемію, особливо у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-1 хвороби [див. Застереження та Рекомендації (5.1)].

Тривале застосування зидовудину було пов'язано з симптоматичною міопатією [див. Застереження та Рекомендації (5.2)].

Лактоацидоз і гепатомегалія з жировою дистрофією, в тому числі з летальними випадками, були зареєстровані при використанні монотерапії або в комбінації аналогів нуклеозидів, в тому числі ламівудин, зидовудин та іншими антиретровірусними препаратами. При виникненні клінічних або лабораторних ознак лактоацидозу, або вираженої гепатотоксичності необхідно призупинити лікування. [див. Застереження та Рекомендації (5.3)].

ІНСТРУКЦІЯ
ДИРЕКТОРА
ТОВ С. М.

Загострення гепатиту В було зареєстровано у пацієнтів, які ко-інфіковані вірусом гепатиту В (HBV) і вірусом імунодефіциту (ВІЛ-1) і припинили прийом ламівудину – компоненту ламівудин/зидовудин таблеток. Печінкова функція при ко-інфекції ВІЛ-1 і HBV повинна контролюватися у пацієнтів в ретельних клінічних та лабораторних умовах принаймні протягом наступних кількох місяців, після припинення прийому ламівудин/зидовудин таблеток. У разі необхідності, може бути виправданим ініціювання анти-гепатитної терапії. [Див. Застереження та Рекомендації (5.4)].

1. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Ламівудин/зидовудин таблетка, поєднання двох нуклеозидних аналогів, призначається в комбінації з іншими антиретровірусними засобами для лікування ВІЛ-1 інфекції.

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дорослі та підлітки вагою не менше 30 кг

Рекомендована пероральна доза ламівудин/зидовудин таблеток ВІЛ-1-інфікованим дорослим і підліткам з масою тіла не менше 30 кг складає 1 таблетку (містить 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину) два рази на день.

2.2 Педіатричні пацієнти

Рекомендована пероральна доза ламівудину/зидовудину таблеток для дітей вагою не менше 30 кг, і для яких незмінна пероральна лікарська форма є доцільною, є двічі на день по 1 таблетці.

Перед призначенням ламівудин/зидовудин таблетки, слід оцінити здатність дитини проковтнути таблетку. Якщо дитина не може надійно проковтнути ламівудин/зидовудин таблетку, слід призначити рідкі оральні форми: ламівудин пероральний розчин і зидовудин сироп.

2.3 Пацієнти, що потребують корегування дози

Оскільки ламівудин/зидовудин таблетки є комбінованим препаратом з фіксованою дозою, його не слід призначати дітям з масою тіла менше 30 кг або пацієнтам, які потребують коригування дози, таким, що мають знижену функцію нирок (кліренс креатиніну менший за 50 мл/хв.), пацієнтам з порушенням функції печінки, або пацієнтам у яких спостерігаються побічні реакції при застосуванні обмежувальних доз. Для цих груп населення застосовуються рідкі та тверді пероральні форми препаратів окремих компонентів ламівудин/зидовудин таблеток.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Ламівудин/зидовудин таблетки, містять 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину, покриті плівковою оболонкою, білого кольору, у формі капсули, мають маркування «Н» і лінію надрізу на одній стороні і маркування «2» на іншій стороні.

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

Ламівудин/ Зидовудин таблетки протипоказані пацієнтам з підвищеною чутливістю до компонентів препарату в анамнезі (наприклад, анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона).

5. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І РЕКОМЕНДАЦІЇ

5.1 Гематологічна токсичність/Пригнічення кісткового мозку

Зидовудин, компонент препарату ламівудин/ зидовудин таблетки, був пов'язаний з гематологічною токсичністю, включаючи нейтропенію та анемію, особливо у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-1 хвороби. Ламівудин/зидовудин таблетки слід використовувати з обережністю пацієнтам, у яких до лікування був знижений резерв кісткового мозку, на що вказують гранулоцити менш ніж 1000 клітин/мм³ або гемоглобін менш, ніж 9,5 г/дл [див Побічні реакції (б.1)].

Пацієнтам з пізніми стадіями ВІЛ-1 захворювання, які приймають ламівудин/зидовудин таблетки рекомендується ретельно контролювати гематологічні параметри. Періодичні гематологічні аналізи рекомендуються для інших ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів. Якщо анемія або нейтропенія розвивається, переривання дозування може бути необхідним.

5.2 Міопатія

Міопатія та міозит, з патологічними змінами, схожими з ознаками ВІЛ-1 захворювання, були пов'язані з тривалим використанням зидовудину, і, отже, можуть виникнути при терапії таблетками ламівудину/зидовудину.

5.3 Лактоацидоз/Гепатомегалія зі Стеатозом

Лактоацидоз і гепатомегалія з жировою дистрофією, в тому числі з летальними наслідками, зафіксовані при використанні монотерапії або при комбінації аналогів нуклеозидів, в тому числі ламівудину, зидовудину та інших антиретровірусних препаратів. Більшість цих випадків сталися з жінками. Ожиріння і тривалий вплив нуклеозидів можуть бути факторами ризику. Особливої обережності слід дотримуватися при призначенні ламівудину/ зидовудину таблеток для будь-якого пацієнта з відомими факторами ризику захворювань печінки; однак, спостерігалися випадки у пацієнтів без будь-яких відомих факторів ризику. Лікування ламівудин/зидовудин таблетками має бути призупинено у будь-яких пацієнтів, в яких спостерігається при клінічних або лабораторних дослідженнях лактоацидоз або виражена гепатотоксичність (що може включати гепатомегалію і стеатоз навіть за відсутності помітного підвищення трансаміназ).

5.4 Пацієнти з ВІЛ-1 та ко-інфіковані вірусом гепатиту В

Післяопераційні загострення гепатиту: в клінічних випробуваннях у пацієнтів не інфікованих ВІЛ-1, які отримували ламівудин для лікування хронічного гепатиту, клінічні і лабораторні ознаки загострень гепатиту відбулися після скасування ламівудину. Ці загострення були виявлені головним чином завдяки підвищеному рівню ALT в сироватці крові в доповнення до повторного виникнення вірусу ДНК гепатита В (ДНК HBV). Незважаючи на те, що кількість випадків була обмежена, в деяких випадках спостерігалися смертельні наслідки. Аналогічні події були зареєстровані протягом постмаркетингового використання після зміни схем лікування ВІЛ-1, що містять ламівудин, на схеми лікування пацієнтів препаратами, що не містять ламівудин, інфікованих як ВІЛ-1 так і HBV. Причинний зв'язок з припиненням лікування ламівудином не відомий. Пацієнтам слід ретельно

спостерігатись в клінічних та лабораторних умовах наступні принаймні кілька місяців після припинення лікування. Відсутня достатня інформація, щоб визначити, чи є відновлення ламівудину після зміни курсу лікування загострень гепатиту.

Істотні відмінності між препаратами, що містять ламівудин: ламівудин/зидовудин таблетки містять більш високі дози того ж самого активного інгредієнта (ламівудин), ніж Епівір-НВВ® таблетки і пероральний розчин. Епівір-НВВ® був розроблений для лікування хронічного гепатиту В. Безпека і ефективність ламівудину були встановлені для лікування хронічного гепатиту В у пацієнтів із супутньою інфекцією ВІЛ-1 і НВВ.

Поява ламівудин-резистентного НВВ: У не ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ламівудин для лікування хронічного гепатиту В, поява ламівудин-резистентного НВВ виявлялась і була пов'язана зі зменшенням відповідної реакції на лікування (див. Повний опис інформації, щодо Епівір-НВВ® для отримання додаткової інформації). Поява варіанції вірусу гепатиту В, пов'язаних з резистентністю до ламівудину, також спостерігалась у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримували курси антиретровірусної терапії, що містять ламівудин, за наявності ко-інфекції вірусом гепатиту В.

5.5 Застосування з іншими препаратами до складу яких входять ламівудин або зидовудин, або препарати, що містять емтрицитабін

Ламівудин/зидовудин таблетка являє собою поєднання фіксованої дози ламівудину і зидовудину. Ламівудин/Зидовудин таблетки не слід застосовувати разом з іншими препаратами до складу яких входять ламівудин або зидовудин, включаючи ламівудин у формі таблеток і перорального розчину, Епівір-НВВ у вигляді таблеток і перорального розчину, зидовудин у вигляді таблеток, капсул, сиропу і внутрішньовенної інфузії, таблетки ЕПЗИКОМ® (абакавіру сульфат і ламівудин), або таблетки ТРИЗИВІР® (абакавіру сульфат, ламівудин та зидовудин); або препарати, що містять емтрицитабін, в тому числі АТРІПЛА® (ефавіренц, емтрицитабін і тенофовір), ЕМТРИВА® (емтрицитабін) або ТРУВАДА® (емтрицитабін і тенофовір).

5.6 Застосування схеми лікування на базі інтерферону та рибавірину

Дослідження *in vitro* показали, що рибавірин може зменшити фосфорилування піримідинових аналогів нуклеозидів, таких, як ламівудин і зидовудин. Не зважаючи на те, що не спостерігалось фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрата ВІЛ-1/ВГС-вірусологічної супресії) при спільному введенні ВІЛ-1/ВГС ко-інфікованим пацієнтам рибавірину з ламівудином або зидовудином [див. *Клінічна фармакологія* (12.3)], у ВІЛ-1/ВГС-ко-інфікованих пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію ВІЛ-1 та інтерферон-альфа з або без рибавірину, фіксували декомпенсацію печінки (іноді з летальним випадком). У пацієнтів, які отримували інтерферон-альфа з або без рибавірину і таблетками ламівудин/зидовудин, слід ретельно контролювати ознаки токсичності, пов'язані з лікуванням, особливо такі, як печінкова недостатність, нейтропенія та анемія. Припинення прийому ламівудин/зидовудин таблеток слід розглядати як таке, що відповідає з медичної точки зору. Зниження дози або припинення прийому інтерферону-альфа та (або) рибавірину, повинно також розглядатись, якщо спостерігається загострення клінічної токсичності, в тому числі печінкова декомпенсація (наприклад, рівень Чайльд-Пью вищий за 6 балів) (див. Повну інформацію щодо призначення для інтерферону і рибавірину).

У ВІЛ-1/ВГС ко-інфікованих пацієнтів, які отримували рибавірин і зидовудин, реєструвалося загострення анемії. Спільне введення рибавірину та зидовудину не рекомендується.

5.7 Панкреатит

Ламівудин/зидовудин таблетки слід застосовувати з обережністю пацієнтам з панкреатитом в анамнезі або іншими значними факторами ризику для розвитку панкреатиту. Лікування ламівудин/зидовудин таблетками слід припинити негайно, якщо мають місце клінічні ознаки, симптоми або лабораторні відхилення, які вказують на панкреатит [див. *Побічні реакції* (6.1)].

5.8 Синдром імунного відновлення

Синдром імунного відновлення зафіксовано у пацієнтів з комбінованою антиретровірусною терапією, в тому числі при застосуванні ламівудин/зидовудин таблетки. На початковому етапі комбінованої антиретровірусної терапії, у пацієнтів, у яких реагує імунна система, можуть розвинути запальні реакції на безболісні або залишкові опортуністичні інфекції (такі, як інфекція *Mycobacterium avium*, *cytomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP), або туберкульоз), що може потребувати відповідних оцінок і лікування.

5.9 Перерозподіл жирових відкладень

Спостерігається перерозподіл/аккумуляція жирових відкладень в організмі, включаючи центральне ожиріння, дорсоцервікальне збільшення жиру (бичачий горб), лицьове виснаження, збільшення грудної клітини і «кушингоїдне» ожиріння відзначені у пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію. Механізм і довгострокові наслідки цих явищ на даний час не відомі. Причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні побічні реакції, обговорюються більш детально в інших розділах цієї інструкції:

- Гематологічна токсичність, в тому числі нейтропенія і анемія [див. *Застереження та Рекомендації* (5.1)].
- Симптоматична міопатія [див. *Застереження та Рекомендації* (5.2)].
- Лактоацидоз і гепатомегалія з жировою дистрофією [див. *Застереження та Рекомендації* (5.3)].
- Загострення гепатиту В [див. *Застереження на коробці, Застереження та Рекомендації* (5.4)].
- Печінкова недостатність у пацієнтів з ВІЛ-1 ко-інфікованих гепатитом С [див. *Застереження та Рекомендації* (5.6)].
- Загострення анемії у пацієнтів з ВІЛ-1/ВГС ко-інфекцією, які отримують рибавірин і зидовудин [див. *Застереження та Рекомендації* (5.6)].
- Панкреатит [див. *Застереження та Рекомендації* (5.7)].

6.1 Клінічні дослідження, досвід

Клінічні дослідження проводяться в різних умовах, частота побічних реакцій у клінічних дослідженнях препарату не може бути безпосередньою в порівнянні з частотою реакцій в клінічних випробуваннях іншого препарату, і можуть не відображати частоту спостережень на практиці.

Заступник-генерального
директора
Т. М. С. М.

Введення Ламівудину плюс Зидовудину у вигляді окремих лікарських форм: в 4 рандомізованих контрольованих випробуваннях, при прийомі таблетки ламівудину 300 мг раз на день та таблетки зидовудину 600 мг раз на день, спостерігалися побічні реакції і лабораторні відхилення (див таблиці 1 і 2).

Таблиця 1. Клінічні побічні реакції (частота $\geq 5\%$), що оцінюється у 4 контрольованих клінічних дослідженнях ламівудин таблетки 300 мг/день і зидовудин таблетки 600 мг/день

Побічні реакції	Ламівудин таблетки плюс зидовудин таблетки (n = 251)
Тіло в цілому	
Головний біль	35%
Нездужання і втомлюваність	27%
Лихоманка або озноб	10%
Травна система	
Нудота	33%
Діарея	18%
Нудота і блювання	13%
Анорексія і / або зниження апетиту	10%
Біль в животі	9%
Спазми в животі	6%
Диспепсія	5%
Нервова система	
Невропатія	12%
Безсоння та інші розлади сну	11%
Запаморочення	10%
Депресивні розлади	9%
Респіраторна система	
Назальні ознаки і симптоми	20%
Кашель	18%
Шкіра	
Шкірні висипання	9%
Опорно-рухова система	
Скелетно-м'язовий біль	12%
Міалгія	8%
Артралгія	5%

Панкреатит спостерігався в 9 з 2 613 дорослих пацієнтів (0,3%), які отримували таблетки ламівудину в контрольованих клінічних дослідженнях [див. Застереження та Рекомендації (5.7)].

Лабораторні відхилення, які спостерігалися під час терапії, наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Частота лабораторних аномалій, зазначених серед дорослих в чотирьох контрольованих клінічних випробуваннях ламівудин таблетки 300 мг/ день плюс зидовудин таблетки 600 мг/день *

Тест (аномальний рівень)	Ламівудин таблетки плюс зидовудин таблетки % (n)
Нейтропенія (ANC <750 / мм ³)	7.2% (237)
Анемія (Гемоглобін <8,0 г/дл)	2.9% (241)
Тромбоцитопенія (тромбоцити <50 000 / мм ³)	0.4% (240)
ALT (> 5,0 x ULN)	3.7% (241)
AST (> 5,0 x ULN)	1.7% (241)
Білірубін (> 2.5x ULN)	0.8% (241)
Амілаза (> 2,0 x ULN)	4.2% (72)

ULN = верхня межа нормального рівня.

ANC = абсолютна кількість нейтрофілів.

n = кількість досліджених пацієнтів.

*Частота цих лабораторних порушень була вище у пацієнтів з помірними лабораторними порушеннями на початку дослідження.

6.2 Постмаркетинговий досвід

У доповненні до побічних реакцій, зареєстрованих під час клінічних випробувань, в ході використання, після затвердження були виявлені такі реакції на таблетки ламівудину, таблетки зидовудину і/або ламівудин/зидовудин таблетки. Ці дані передаються на добровільній основі серед населення невизначеного розміру, не представляється можливим достовірно оцінити їх частоту. Вони були обрані, щоб відзначити ці реакції через комбінації факторів, включаючи тяжкість, частоту звітності або потенційним причинно-наслідковим зв'язком з ламівудином таблетки, зидовудином таблетки та/або таблетки ламівудину/зидовудину.

Тіло в цілому: Перерозподіл/аккумуляція жирових відкладень [див Застереження та Рекомендації (5.9)].

Серцево-судинні: кардіоміопатія.

Ендокринні та метаболічні: Гінекомастія, гіперглікемія.

Шлунково-кишковий тракт: пігментація слизової оболонки порожнини рота, стоматит.

Загальні розлади: васкуліт, слабкість.

Гематологічні та лімфатичні: анемія, (з гіпоплазією кісткового мозку, і прогресуюча анемія при терапії), лімфаденопатія, спленомегалія.

Печінка і підшлункова залоза: Лактоацидоз і стеатоз печінки, панкреатит, загострення після лікування гепатиту В [див. *Застереження та Рекомендації* (5.3), (5.4), (5.7)].

Гіперчутливість: Сенсibiliзація реакцій (включаючи анафілаксію), кропив'янка.

Опорно-рухова: м'язова слабкість, підвищення КФК, рабдоміоліз.

Нервова: парестезія, периферична невротія, судоми.

Дихальна: Аномальні дихальні шуми/ свист.

Шкіра: алопеція, еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

7. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Дослідження лікарської взаємодії з використанням ламівудин/ зидовудин таблетки не проводилися [див Клінічна фармакологія (12.3)].

7.1 Антитретровірусні агенти

Ламівудин: Залцитабін: Ламівудин і залцитабін можуть пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування один одного. Таким чином, використання ламівудин/зидовудин таблеток в поєднанні з залцитабіном не рекомендується.

Зидовудин: Ставудин: Одночасного застосування ламівудин/зидовудин таблеток з ставудином слід уникати, так як in vitro було зареєстрована антагоністична взаємодія.

Нуклеозидні аналоги, що впливають на реплікацію ДНК: in vitro була зафіксована антагоністична реакція деяких аналогів нуклеозидів, що впливають на реплікацію ДНК, таких, як рибавірин, на антивірусну активність зидовудину проти ВІЛ-1; супутнє застосування таких лікарських засобів слід уникати.

7.2 Доксорубіцин

Зидовудин: Одночасного застосування ламівудин/зидовудин таблеток з доксорубіцином слід уникати, так як in vitro зареєстровано антагоністичну взаємодію з зидовудином.

7.3 Гематологічні/Пригнічення кісткового мозку/ Цитотоксичні агенти

Зидовудин: Спільне застосування ганцикловіру, інтерферону альфа, рибавірину й інші, що пригнічують кістковий мозок або цитотоксичні агенти, можуть збільшити гематологічну токсичність зидовудину.

7.4 Схема лікування на базі інтерферону та рибавірину

Ламівудин: Хоча відсутні дані щодо фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрати вірусологічної супресії ВІЛ-1/ВГС), у випадку приймання ВІЛ-1/НСV ко-інфікованими пацієнтами рибавірину з ламівудином, у ВІЛ-1/НСV ко-інфікованих пацієнтів, які отримують комбіновану антитретровірусну терапію для ВІЛ-1 та інтерферон- альфа з або без рибавірину, спостерігалась печінкова декомпенсація (у деяких випадках - з летальним наслідком) [Див. *Застереження та Рекомендації* (5.5), Клінічна фармакологія (12.3)].

7.5 Триметоприм/Сульфаметоксазол (ТМР/СМК)

Ламівудин: Відсутні рекомендації щодо змін в дозуванні обох препаратів. Відсутня інформація про вплив на фармакокінетику ламівудину високих доз ТМР/СМК, таких, що використовуються для лікування пневмоцистної пневмонії (РСР).

8. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

8.1 Вагітність

Вагітність категорії С.

Ризик для розвитку плоду: Відсутні адекватні та ретельно контрольовані результати досліджень прийому таблеток ламівудин/зидовудин вагітними жінками. Дані клінічних випробувань показують, що лікування матері зидовудином під час вагітності зменшує ризик вертикальної передачі ВІЛ-1-інфекції плоду. Дослідження репродукції тварин, виконані із застосуванням ламівудину і зидовудину, показали збільшення ризику ембріотоксичності розвитку плоду (зидовудин), і збільшення ембріонолетальності (ламівудин). Ламівудин/зидовудин таблетки слід використовувати під час вагітності, тільки якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плоду.

Клінічні міркування: Лікування ВІЛ-інфекції під час вагітності оптимізує здоров'я як матері, так і плода. Дані клінічних випробувань, розглянутих FDA, свідчать, що лікування матері зидовудином значно знижує вертикальну передачу ВІЛ-1-інфекції плоду [див. *Клінічні дослідження* (14.2)]. Опубліковані дані вказують на те, що комбіновані антитретровірусні схеми можуть зменшити швидкість вертикальної передачі ще більше.

Фармакокінетика ламівудину і зидовудину у вагітних жінок схожа з фармакокінетикою у не вагітних жінок. Немає необхідності в корекції дози під час вагітності.

В ході клінічних досліджень, негативні ефекти у ВІЛ-1-інфікованих жінок не відрізнялися від того, отримували вони зидовудин чи ні. Не відомо, чи змінюються ризики побічних ефектів, пов'язаних з ламівудином, у вагітних жінок в порівнянні з іншими ВІЛ-1-інфікованими пацієнтами (див. нижче дані щодо людей).

Дані: дані щодо людей: ламівудин: була вивчена фармакокінетика ламівудину у вагітних жінок протягом 2 клінічних досліджень, проведених в Південній Африці. Дослідження фармакокінетики проводилось у: 16 жінок у віці 36 тижнів вагітності з використанням 150 мг ламівудину двічі на день із зидовудином, 10 жінок на 38-му тижні вагітності з використанням 150 мг ламівудину два рази в день з зидовудином, і 10 жінок на 38-му тижні вагітності з використанням ламівудину 300 мг два рази на день без інших антитретровірусних препаратів. Фармакокінетика ламівудину у вагітних жінок була аналогічна для не вагітних дорослих жінок і жінок в післяпологовому періоді. Концентрація ламівудину, як правило, подібна в зразках материнської, неонатальної та пуповинної сироватки.

Зидовудин: рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване дослідження було проведено у ВІЛ-1-інфікованих вагітних жінок для визначення корисності зидовудину для профілактики передачі ВІЛ-1 від матері плоду. Лікування зидовудином під час вагітності знижує частоту передачі ВІЛ-1 від матері плоду з 24,9% у немовлят, народжених при прийомі матерями плацебо до 7,8% для немовлят, народжених від матерів, які отримували зидовудин. У групах лікування були відсутні

відмінності щодо негативних ефектів, пов'язаних з вагітністю. Вроджені аномалії однакові за частотою між немовлятами, народженими від матерів, які отримували зидовудин, і немовлятами, які народилися від матерів, які отримували плацебо. Спостережувані аномалії були встановлені при ембріогенезі (до 14 тижнів) або були зареєстровані на УЗД до або відразу після початку дослідження препарату [див. *Клінічні дослідження* (14.2)].

Була вивчена фармакокінетика Зидовудину в 1-й фазі дослідження у 8 жінок протягом останнього триместру вагітності. По мірі розвитку вагітності, не було ніяких свідчень накопичення препарату. Фармакокінетика зидовудину була схожа на фармакокінетику у не вагітних жінок. Разом із пасивною передачею препарату через плаценту, концентрація зидовудину в неонатальній плазмі при народженні практично дорівнювала концентрації зидовудину в плазмі матері при пологах.

Дані тварин: Ламівудин: дослідження репродукції тварин, проведених при оральному застосуванні до 130- і 60-кратних доз у дорослих щурів і кроликів відповідно, не виявили ніяких тератогенних ознак, викликаних ламівудином. Підвищення ранньої ембріолетальності відбувалося у кроликів аналогічно з людиною. Тим не менш, не встановлено ніяких ознак цього ефекту у щурів при 35-кратному збільшенні дози у порівнянні з людьми. Згідно з дослідженнями на тваринах, ламівудин проникає через плаценту і передається плоду [див. *Неклінічна токсикологія* (13.2)].

Зидовудин. Резорбція збільшення плоду відбулася у вагітних щурів і кроликів, які отримували дози зидовудину, в яких вироблялася концентрація лікарського засобу в плазмі, від 66 до 226 разів (щури) і від 12 до 87 разів (кролики) середнє значення досягання концентрації в плазмі людини після однієї дози зидовудину 100-мг. Там не було ніяких інших повідомлень аномалій розвитку. В іншому дослідженні розвитку токсичності, вагітні щури отримували зидовудин до майже-летальних доз, які виробляли пікові концентрації в плазмі крові в 350 разів пікової концентрації в плазмі людини (300 раз щодня АUC для людини надавали 600 мг/день зидовудин). Ця доза була пов'язана з вираженою материнською токсичністю і збільшенням випадків вад розвитку плоду. Тим не менш, не було ніяких ознак тератогенності при дозах до однієї п'ятої смертельної дози [Див *Неклінічна токсикологія* (13.2)].

8.3 Годуючі матері

Центри з контролю і профілактики захворювань в Сполучених Штатах рекомендують ВІЛ-1-інфікованим матерям не годувати своїх немовлят, щоб уникнути ризику післяпологової передачі інфекції ВІЛ-1. Через можливість передачі ВІЛ-1 і серйозних побічних реакцій немовлятам, матері повинні бути проінструктовані не годувати грудьми, якщо вони отримують ламівудин/зидовудин таблетки.

Хоча не було проведено досліджень екстракції Ламівудина/Зидовудина в грудному молоці, дослідження лактації, проведені з Ламівудином/Зидовудин, показали, що два препарати виводяться з організму в грудному молоці людини. Зразки грудного молока, отримані від 20 матерів, які застосовували монотерапію ламівудин (300 мг два рази на день) або комбінованої терапії (150 мг ламівудина два рази в день і 300 мг два рази на день зидовудина) мали вимірні концентрації ламівудину. В іншому дослідженні, після введення одноразової дози 200 мг зидовудину на 13 ВІЛ-1-інфікованих жінках, середня концентрація зидовудину була подібною в людському молоці і сироватці.

8.4 Застосування в педіатрії

Ламівудин/зидовудин таблетки не слід приймати дітям з масою тіла менше 30 кг, тому що це - комбінація з фіксованою дозою, яка не може бути відрегульована для даної популяції пацієнтів.

8.5 Застосування у людей похилого віку

Клінічні дослідження ламівудин/зидовудин таблетки не включали достатню кількість осіб у віці 65 років і старше, щоб визначити чи реагують вони по іншому, ніж особи молодшого віку. Загалом, вибір дози для літнього пацієнта має бути обережним, що викликано частішим зниженням печінкової, ниркової або серцевої функції і супутніх хвороб або іншої лікарської терапії. Ламівудин/зидовудин таблетки не рекомендуються для пацієнтів з порушенням функції нирок (тобто якщо кліренс креатиніну менше 50 мл/хв), оскільки вони являють собою комбінацію фіксованих доз, які не можуть бути скориговані.

8.6 Ниркова недостатність

Зниження доз Ламівудину і Зидовудину рекомендуються для пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнти з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв не повинні отримувати ламівудин/зидовудин таблетки, оскільки вони являють собою комбінацію фіксованих доз, які не можуть бути скориговані.

8.7 Печінкова недостатність

Зменшення добової дози зидовудину може бути необхідним для пацієнтів з легким і помірним порушенням функції печінки або цирозом печінки. Ламівудин/ Зидовудин таблетки не рекомендуються для пацієнтів з порушенням функції печінки, оскільки вона являє собою комбінацію фіксованих доз, які не можуть бути скориговані.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Ламівудин/зидовудин таблетки: антидот для ламівудин/зидовудин таблеток відсутній.

Ламівудин: Був зафіксований один випадок з дорослим, який споживав 6 г ламівудину; не було відмічено ніяких клінічних ознак або симптомів і гематологічні тести залишалися нормальними. Оскільки незначна кількість ламівудина була вилучена за допомогою (4-годинного) гемодіалізу, безперервного амбулаторного перитонеального діалізу та автоматизованого перитонеального діалізу, невідомо, чи забезпечить безперервний гемодіаліз позитивні клінічні результати в разі передозування ламівудином.

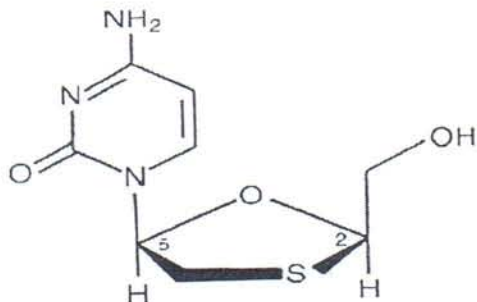
Зидовудин: Гостре передозування зидовудином було зареєстровано у дітей і дорослих. Вони приймали до 50 грамів. Послідовними симптомами були нудота і блювота. Інші повідомлені симптоми включали головний біль, запаморочення, сонливість, млявість, загальмованість, і 1 випадок епілептичного нападу. Гематологічні зміни були тимчасові. Всі хворі одужали. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз як виявляється, мають незначний вплив на усунення зидовудину, в той час як усунення його первинного метаболіту, 3'-азидо-3'-дезоксид-5'-О-6-Д-глюкопіраніронозилтимідин (GZDV), посилилося.

11 ОПИС

Ламівудин/ Зидовудин Таблетки: Ламівудин/ Зидовудин таблетки є комбінованим препаратом, що містить ламівудин і зидовудин. Ламівудин і зидовудин (азидотимідин, АЗТ або зидовудин) представляють собою синтетичні аналоги нуклеозидів з активністю проти ВІЛ-1.

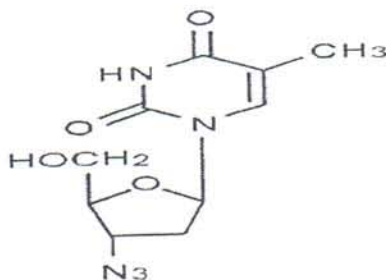
Ламівудин/ Зидовудин таблетки для перорального застосування. Кожна таблетка з плівковим покриттям містить 150 мг ламівудину, 300 мг зидовудину і неактивні інгредієнти мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмаль гліколят, колоїдний діоксид кремнію, магнію стеарат і Орадрю білий (гіпромелоза, поліетиленгліколь, полісорбат 80 і діоксид титану).

Ламівудин: хімічна назва ламівудину є (2R, цис) -4-аміно-1- (2-гідроксиметил-1,3-оксатіолан-5-іл) - (1H) -піримідин-2-оне. Ламівудин є (-) енантіомер дідезоксіаналог цитидину. Ламівудин також згадується як (-) 2', 3'-дідезоксі-, 3'-тіацитидин. Він має молекулярну формулу $C_8H_{11}N_3O_3S$ і молекулярна вага 229.26. Він має таку структурну формулу:



Ламівудин є кристалічно твердою речовиною від білого до жовтувато-білого кольору з розчинністю приблизно 70 мг/мл у воді при температурі 20 ° С.

Зидовудин: хімічна назва зидовудина є 3'-азидо-3'-деокситимідин. Він має молекулярну формулу $C_{10}H_{13}N_5O_4$ і молекулярну вагу 267.24. Він має таку структурну формулу:



Зидовудин є кристалічно твердою речовиною від білого до бежевого кольору, без запаху, з розчинністю 20,1 мг/мл у воді при 25 ° С.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Ламівудин/ Зидовудин таблетка є противірусним агентом [див *Клінічна фармакологія* (12.4)].

12.3 Фармакокінетика

Фармакокінетика у дорослих: Ламівудин/Зидовудин таблетка: Одна таблетка ламівудин/зидовудин була біоеквівалентною до 1 ламівудин таблетки (150 мг) плюс 1 зидовудин таблетки (300 мг) після одноразового застосування дози натще здоровим особам (n = 24).

Ламівудин: Фармакокінетичні властивості ламівудину в пацієнтів, що приймали препарат натще, наведені в Таблиці 3. Після перорального застосування, ламівудин швидко абсорбується і широко поширюється. Зв'язування з білками плазми низьке. Приблизно 70% внутрішньовенної дози ламівудину відновлюється у незміненому вигляді в сечі. Метаболізм являє собою другорядний спосіб усунення ламівудину. В організмі людини, єдиним відомим метаболітом виступає транс-сульфоксид метаболіт (приблизно 5% від оральної дози через 12 годин).

Зидовудин: Фармакокінетичні властивості зидовудину в пацієнтів, що приймали препарат натще, наведені в Таблиці 3. Після перорального застосування, зидовудин швидко абсорбується і широко поширюється. Зв'язування з білками плазми низьке. Зидовудин усувається головним чином шляхом метаболізму в печінці. Основний метаболіт зидовудину є GZDV. GZDV площа під кривою (AUC) є приблизно в 3 рази більше, ніж зидовудин AUC. Відновлення зидовудину в сечі і GZDV складає 14% і 74% дози після перорального застосування, відповідно. Другий метаболіт, 3'-аміно-3'-дезокситимідин (AMT), був ідентифікований в плазмі. AMT AUC – одна п'ята частина зидовудину AUC.

Таблиця 3. Фармакокінетичні параметри* для ламівудину і зидовудину у дорослих

Параметри	Ламівудин		Зидовудин	
	Значення	N	Значення	n
Біодоступність при пероральному прийомі (%)	86 ± 16	N = 12	64 ± 10	n = 5
Відомий обсяг розподілу (л/кг)	1.3 ± 0.4	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 8
Зв'язування з білками плазми (%)	< 36		< 38	
CSF:коефіцієнт плазми †	0.12	n = 38 [‡]	0.60	N = 39 [§]
Системний кліренс (л/год/кг)	[0.04 до 0.47]		[0.04 до 2.62]	
Нирковий кліренс (л/год/кг)	0.33 ± 0.06	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 6
	0.22 ± 0.06	N = 20	0.34 ± 0.05	n = 9
Період напіввиведення (год)	5 до 7		0.5 до 3	

* Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення, за винятком особливо обумовлених випадків.

† Медіана [діапазон].

‡ Діти.

§ Дорослі.

^{||} Приблизний діапазон.

Вплив їжі на поглинання ламівудин/зидовудин таблетки: ламівудин/зидовудин таблетки можна приймати не залежно від прийому їжі. Ступінь абсорбції (AUC) ламівудин і зидовудин після прийому зидовудин/ ламівудин таблетки з їжею був однаковим із здоровими особами, що приймали препарат натще (n = 24).

Особливі групи населення:

Вагітність: Див. Особливості застосування (8.1).

Ламівудин/зидовудин таблетки: Інформація відсутня.

Зидовудин: Зидовудин у фармакокінетиці був вивчений в 1-й фазі дослідження у 8 жінок протягом останнього триместру вагітності. По мірі розвитку вагітності, не виявлено ознак акумуляції препаратів.

Фармакокінетика зидовудину була схожою до не вагітних жінок. Відповідно до пасивної передачі препаратів через плаценту, концентрація зидовудину в неонатальній плазмі при народженні практично дорівнює плазмі матері при пологах. Хоча дані обмежені, підтримуюча терапія метадон у 5 вагітних жінок напевно не змінює фармакокінетику зидовудину. У не вагітних дорослих був виявлений потенціал для взаємодії.

Годуючі матері: Див. Особливості застосування (8.3).

Педіатричні пацієнти: Ламівудин/зидовудин таблетки не повинні застосовуватись дітям з масою тіла менше 30 кг.

Застосування у хворих похилого віку: Фармакокінетика ламівудину і зидовудину не була вивчена у пацієнтів старше 65 років.

Стать: Фармакокінетичні дослідження у здорових чоловіків (n = 12) і у жінок (n = 12) не показали будь-яких гендерних відмінностей в експозиції зидовудину (AUC) або ламівудину (AUC) нормованих від маси тіла.

Раса: Ламівудин: Відсутні будь-які істотні расові відмінності в фармакокінетиці ламівудину.

Зидовудин: Фармакокінетика зидовудину по відношенню до раси не була визначена.

Лікарська взаємодія: Див. Взаємодія з іншими лікарськими засобами (7.0).

Дослідження взаємодії препаратів з ламівудин/ зидовудин таблетками не проводилися. Проте, Таблиця 4 представляє дані лікарської взаємодії для окремих компонентів зидовудин / ламівудин таблетки.

Ламівудин плюс зидовудин: Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних змін ламівудину або зидовудину у 12 безсимптомних ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів, які отримували одноразову дозу зидовудину (200 мг) в поєднанні з декількома дозами ламівудину (300 мг кожні 12 год).

Таблиця 4. Вплив препаратів ламівудину і зидовудину AUC* на хворих

Примітка: звичайна модифікація дози ЛАМІВУДИНУ І ЗИДОВУДИНУ НЕ Є ВИПРАВДАНОЮ ЗІ СПІЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ НАСТУПНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ліки, які можуть змінити концентрацію ламівудину в крові					
Спільне введення	Ламівудин	n	Ламівудин концентрації		концентрація спільного введення препаратів
			доза	AUC	
Нелфінавір	одноразово 150 мг	11	AUC 10%	95 % CI: 1% до 20 %	<-->
750 мг кожні 8 год x 7 до 10 днів					
Триметоприм	одноразово 300 мг	14	AUC 43%	90% CI: 32 % до 55 %	<-->
160 мг/ Сульфаметоксазол					
800 мг один раз на день x 5 днів					
Ліки, які можуть змінити концентрацію зидовудину в крові					
Спільне введення	Зидовудин	n	Зидовудин-концентрації		концентрація спільного введення препаратів
			доза	AUC	
Атоваквон	200 мг кожні 8 год	14	↑AUC 31%	діапазон 23% до 78% †	<-->
750 мг кожні 12 год, з їжею					
Флуконазол	200 мг кожні 8 год	12	↑AUC 74 %	95% CI: 54% до 98%	Не повідомлялося
400 мг в день					
Метадон	200 мг кожні 4 год	9	↑AUC 43 %	діапазон 16% до 64% †	<-->
30 - 90 мг на добу					

Нелфінавір 750 мг кожні 8 год × 7 до 10 днів	одноразово 200 мг	11	↑AUC 35 %	діапазон 28% до 41%	<-->
Пробенецид 500 мг кожні 6 год × 2 дня	2 мг/кг кожні 8 год × 3 дні	3	↑AUC 106%	діапазон 100% до 170% †	Не проводився
Рифампін 600 мг в день × 14 днів	200 мг кожні 8 год × 14 днів	8	↓AUC 47 %	90% CI: 41% до 53%	Не проводився
Ритонавір 300 мг кожні 6 год × 4 дні	200 мг кожні 8 год × 4 дні	9	↓AUC 25 %	95% CI: 15% до 34%	<-->
Вальпроєва кислота 250 мг або 500 мг кожні 8 год × 4 днів	100 мг кожні 8 год × 4 дні	6	↑AUC 80 %	діапазон 64% до 130% †	Не проводився

† = Збільшення; ↓ = Зменшення;

<--> = ніяких істотних змін;

AUC = площа під кривою концентрації проти часу;

CI = довірчий інтервал.

* Ця таблиця не є вичерпною.

† Передбачуваний діапазон різниці відсотків.

Рибавірин: дані *in vitro* вказують, що Рибавірин зменшує фосфорилування ламівудину, ставудину і зидовудину. Тим не менш, ані фармакокінетичні (наприклад, концентрації в плазмі або внутрішньоклітинні трифосфорильовані активні концентрації метаболіту) ані фармакодинамічні (наприклад, втрата ВІЛ-1 / ВГС вірусологічне пригнічення) взаємодії не спостерігалася, коли рибавірин і ламівудин (n = 18), ставудин (n = 10) або зидовудин (n = 6), приймалися як частини багатопрепаратного режиму ВІЛ-1/ВГС ко-інфікованих пацієнтів [див. Застереження і Рекомендації (5.5)]

12.4 Мікробіологія

Механізм дії: Ламівудин: внутрішньоклітинно, ламівудин фосфорилується в активний 5'-трифосфат метаболіт, ламівудин трифосфатний (ЗТС-ТР). Основний спосіб дії ЗТС-ТР – інгібування зворотної транскриптази (RT) за допомогою обриву ланцюга ДНК після введення нуклеотидного аналога. ЗТС-ТР є слабким інгібітором клітинної ДНК-полімерази α , β , γ .

Зидовудин: внутрішньоклітинно, зидовудин фосфорилується в активний 5'- трифосфат метаболіти, зидовудин трифосфат (зидовудин – ТР). Основний спосіб дії зидовудину – ТР-інгібування RT за допомогою обриву ланцюга ДНК після введення нуклеотидного аналога. Зидовудин-ТР є слабким інгібітором клітинної ДНК-полімерази α та γ , у наслідок чого зареєстровано включення в ДНК клітин культури.

Противірусна активність: ламівудин плюс зидовудин: У ВІЛ-1-інфікованих клітин MT-4, при різних співвідношеннях поєднання ламівудину з зидовудином спостерігалась синергічна противірусна активність.

Ламівудин: Противірусну активність ламівудину проти ВІЛ-1 оцінювали на різних клітинних лініях (в тому числі моноцитах і лімфоцитах зі свіжої периферичної крові людини) з використанням стандартного тестування на чутливість. Значення EC_{50} (ефективні у концентрації в 50%) були у діапазоні від 0,003 до 15 μM ($\mu M = 0,23$ мкг/мл). ВІЛ-1 від від менш терапевтичних предметів без будь-яких амінокислотних замін, асоційованих зі стійкістю дали медіанне значення EC_{50} 0,429 μM (діапазон 0,200 до 2,007 μM) з випробуванням Virco (n=135 базових зразків від COLA40263) і 2,35 μM (1,37 до 3,68 μM) за допомогою тесту Monogram Biosciences (n=135 базових зразків від ESS30009). Значення EC_{50} ламівудину проти різних дат ВІЛ-1 (A-G), в діапазоні від 0,001 до 0,120 μM , і проти ВІЛ-2 ізолює від 0,003 до 0,120 μM в мононуклеарних клітинах периферичної крові. Рибавірин (50 μM) зменшував анти-ВІЛ-1 активність ламівудину на 3,5 рази в MT-4 клітин.

Зидовудин: Противірусна активність зидовудину проти ВІЛ-1 була оцінена в ряді клітинних ліній (включаючи моноцити і свіжі лімфоцити периферичної крові людини). Значення EC_{50} і EC_{90} для зидовудину було від 0,01 до 0,49 μM (1 $\mu M = 0,27$ мкг/мл) і 0,1 до 9 μM , відповідно. ВІЛ-1 від менш терапевтичних предметів без будь-яких амінокислотних замін, асоційованих зі стійкістю дав медіанне значення EC_{50} 0,011 μM (діапазон: від 0,005 до 0,110 μM) від Virco (n=92 базових зразків від COLA40263) і 0,0017 μM (0,006 до 0,0340 μM) від Monogram Biosciences (n=135 базових зразків від ESS30009). Значення EC_{50} зидовудину проти різних дат ВІЛ-1 (A-G), варіювалися від 0,00018 до 0,02 μM , і проти ВІЛ-2, виділених від 0,00049 до 0,004 μM . При дослідженні клітинних культур комбіновані лікарські засоби демонструють синергічну дію з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (NRTI), зидовудин, абакавір, диданозин, ламівудин, і залцитабін; Не-нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), делавірдин та невірапін; й інгібітори протеази (IP) індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір; та адитивна активність з інтерфероном альфа. Рибавірин було встановлено, пригнічення фосфорилування зидовудину в клітинній культурі.

Резистентність: Ламівудин плюс Зидовудин вводилися у вигляді окремих форм. У пацієнтів, які застосовували монотерапію ламівудином або комбіновану терапію з ламівудином плюс зидовудин, ізоляти ВІЛ-1 у більшості пацієнтів стали фенотипічно і генотипічно стійкими до ламівудина протягом 12 тижнів. У деяких пацієнтів у початковому стані приховуючий зидовудин-стійкий вірус, фенотипічна чутливість до зидовудину була відновлена після 12 тижнів лікування ламівудином і зидовудином. Комбінована терапія з ламівудином плюс зидовудином затримала появу амінокислотних замін, які надають стійкість до зидовудину.

ВІЛ-1 штами, стійкі до ламівудин і зидовудин, були виділені у пацієнтів після тривалої ламівудин/зидовудин терапії. Подвійна резистентність потрібна за наявності декількох амінокислотних замін, найбільш суттєвими з яких може бути G333E. Потрібна частота подвійної резистентності та тривалість комбінованої терапії до виникнення подвійної резистентності невідома.

Ламівудин: ламівудин-резистентні ізоляти ВІЛ-1, були відібрані в клітинній культурі, а також були вилучені у пацієнтів, які отримували ламівудин або ламівудин плюс зидовудин. Генотипний аналіз ізолятів, відібраних в клітинній культурі і відновлених у пацієнтів приймаючих ламівудин, показав, що опір був пов'язаний з певною амінокислотною зміною в зворотній транскриптазі ВІЛ-1 в кодоні 184, змінюючого метіонін або на ізолейцин або валін (M184V/I).

Зидовудин: ВІЛ-1 ізоляти зі зниженою чутливістю до зидовудину були відібрані в клітинній культурі і також були вилучені у пацієнтів, які отримували зидовудин. Генотипний аналіз ізолятів, відібраних в клітинній культурі і відновлених у

пацієнтів, приймаючих зидовудин, показали заміну в гені ВІЛ-1 RT в результаті 6 амінокислотних замінів (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y або F, і K219Q), які надають резистентність зидовудина. У загальному випадку, більш високі рівні резистентності були пов'язані з великим числом амінокислотних замінів.

Попережна резистентність: Перехресна стійкість спостерігається серед NRTIs.

Ламівудин Плюс Зидовудин. Перехресна резистентність між ламівудином і зидовудином не зафіксована. У деяких пацієнтів, які отримували окремо або в комбінації з ламівудином/зидовудином, виділились із заміною в кодоні 184, який надає стійкість до ламівудину. Перехресна стійкість до абакавіру, диданозину, тенофовіру і залцитабіну спостерігалось у деяких пацієнтів, які несуть ламівудин-резистентні ізоляти ВІЛ -1. У деяких пацієнтів, які отримували зидовудин плюс диданозин або залцитабін, з'явилися ізоляти, резистентні до багатьох лікарських препаратів, в тому числі ламівудин (див для Зидовудин нижче).

Ламівудин: Див ламівудин плюс зидовудин (вище).

Зидовудин: У дослідженні 167 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, ізоляти (n=2) з множинною лікарською стійкістю до диданозина, ламівудина, ставудина, залцитабіна і зидовудина були виявлені у пацієнтів, які отримували протягом ≥ 1 рік з зидовудином плюс диданозин або зидовудин плюс залцитабін. Схема залежних від резистентності амінокислотних замінів при такій комбінованій терапії була іншою (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M), схеми з монотерапії зидовудином, причому заміщення такої комбінованої терапії була іншою (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M), схеми з монотерапії зидовудином, причому заміщення такої комбінованої терапії була іншою (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M), найбільш часто асоціюється з множинною лікарською стійкістю. Заміщення в кодоні 151 в комбінації з замінами в 62, 75, 77, і 116 призводить до вірусу зі зниженою чутливістю до диданозину, ламівудину, ставудину, залцитабіну і зидовудину. Аналогічні мутації тимідина (TAM) вибираються зидовудином і надають перехресну стійкість до абакавіру, диданозину, ставудину, тенофовіру і залцитабіну.

13. НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності

Канцерогенність: Ламівудин: Довгострокові дослідження канцерогенності з ламівудином у мишей і щурів не показали ніяких ознак канцерогенного потенціалу при експозиції до 10 разів (миші) і 58 разів (щури), які спостерігаються у людей в рекомендованій терапевтичній дозі для ВІЛ-1 інфекції

Зидовудин: Зидовудин вводили перорально в 3 дозах, щоб відокремити групи мишей і щурів (60 самок і 60 самців в кожній групі). Початкові поодинокі добові дози були 30, 60 і 120 мг/кг/день у мишей і 80, 220 і 600 мг/кг/день у щурів. Дози у мишей були знижені до 20, 30 і 40 мг/кг/день після 90 дня із-за пов'язаної з лікуванням анемії, тоді як у щурів тільки висока доза була знижена до 450 мг/кг/день на 91 день, а потім 300 мг/кг/день на 279 день

У мишей, 7 вагінальних пухлин (5 неметастатичний плоскоклітинний рак, 1 папілома плоскоклітинна і 1 плоскоклітинний поліп) пізній початок (після 19 місяців) спостегігався у тварин, які отримували високі дози препарату.

Вагінальні плоскоклітинні папіломи пізньої появи відбулися у тварин, що отримували середню дозу препарату. При застосуванні мінімальних доз не виявлено вагінальної пухлини.

У щурів, 2 випадки неметастазованого вагінального плоскоклітинного раку (після 20 місяців) спостерігалися у тварин, які одержували високі дози препарату. Не спостерігалися вагінальні пухлини при застосуванні низьких або середніх доз препарату у щурів. Ніякі інші пухлини, пов'язані з препаратами не спостерігалися у статях обох видів.

При дозах, які виробляють пухлини у мишей і щурів, припускаємий вплив лікарського засобу (як виміряно AUC) було приблизно в 3 рази (миша) і 24 рази (щури) припускаємий вплив на організм людини при рекомендованій терапевтичній дозі 100 мг кожні 4 години.

Не відомо, яким прогнозом результатів досліджень канцерогенності на гризунах може бути для людини.

Мутагенність: Ламівудин: Ламівудин був мутагенним в L5178YTK⁺/- мишиної лімфоми і кластогенним в цитогенетичному аналізі з використанням культивованих лімфоцитів людини. Ламівудин був негативним в мікробному аналізі мутагенності, в аналізі клітинної трансформації в in vitro тесті, в аналізі мікроядер щурів, в кістковому мозку щура цитогенетичного аналізу, а також в аналізі для синтезу позапланової ДНК в печінці щурів.

Зидовудин. Зидовудин був мутагенним в тесті L5178YTK⁺/- лімфоми миші, позитивним в аналізі клітинної трансформації in vitro, кластогенність та цитогенетичність аналізів з використанням культивованих лімфоцитів людини, а також позитивний в тестуванні миші і щура мікроядерних випробувань після повторних доз препарату. Він був негативним в цитогенетичному дослідженні щурів, які отримували одноразову дозу.

Зниження фертильності: ламівудин: У дослідженні репродуктивної функції, ламівудин, введений щурам самцям і самкам в дозах, до 130 разів перевищуючу звичайну дозу для дорослих, на основі міркувань площі поверхні тіла, не було виявлено ніяких ознак порушення фертильності (судячи по заплідненості) і не впливає на виживання, зростання і розвиток до відбирання потомства.

Зидовудин: Зидовудин, вводять самцям і самкам щурів у дозах, в 7 разів перевищуючу звичайну дозу для дорослих, розраховуючи на площу поверхні тіла, та не впливає на фертильність, яка визначається по заплідненості

13.2 Репродуктивне та токсикологічне дослідження

Ламівудин: Дослідження розмноження були проведені на щурах і кроликах, перорально вводились дози до 4000 мг/кг/день і 1000 мг/кг/день, відповідно, підвищився рівень в плазмі приблизно до 35 разів, порівняно з дозою для дорослого ВІЛ. Не було виявлено жодних доказів тератогенної дії ламівудина. Докази ранньої летальності ембріона були помічені в кролика на рівнях впливу, аналогічних тим, які спостерігались у людей, але не було ніяких ознак цього ефекту у щурів при рівнях впливу до 35 разів, чим в організмі людини. Дослідження у вагітних щурів і кроликів показали, що ламівудин переноситься до плоду через плаценту.

Зидовудин: Після перорального застосування препарату в дозах до 500 мг/кг/день і дослідження терапії як у щурів, так і в кроликів не було виявлено жодних ознак тератогенності з зидовудином. Лікування Зидовудином призвело ембріона / плода до токсичності, про що свідчить збільшення частоти резорбції плода в щурів, які отримували 150 або 450 мг/кг/день і кроликів, які отримували 500 мг/кг/день. Дози, що використовувалися в тератологічних дослідженнях призвели до максимальної концентрації зидовудину в плазмі (після однієї половини добової дози) у щурів від 66 до 226 разів, а у кроликів від 9

12 до 87 разів – до середніх значень концентрацій в плазмі людини в стаціонарному режимі (після однієї шостої добової дози) досягається при рекомендованій добовій дозі (100 мг кожні 4 години). В експерименті, *in vitro* з заплідненими ооцитами миші, опромінення зидовудином призвело до дозозалежного скорочення бластоцистів. У додатковому дослідженні тератології у щурів, доза 3000 мг/кг/день (в безпосередній близькості до порожнини рота й летальної дози в щура 3,683 мг/кг) викликає значну материнську токсичність і збільшення частоти вад розвитку плоду. Ця доза призвела до максимальної концентрації в плазмі зидовудину в 350 раз при концентрації в плазмі людини. (Розрахункова площа під кривою [AUC] у щурів на цьому рівні дози складала 300 раз в день AUC, а у людини 600 мг/добу.) Ніяких ознак тератогенності в цьому експерименті не було помічено при дозах 600 мг/кг/день або менше.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Не було ніяких клінічних досліджень, проведених з препаратом ламівудин/зидовудин таблетки. Див *Клінічна фармакологія* (12.3), для отримання інформації про біоеквівалентність. Одна таблетка ламівудин/зидовудин два рази на день є альтернативою для режиму ламівудин таблеток по 150 мг два рази на день плюс таблетка зидовудин 600 мг в день в розділених дозах.

14.1 Дорослі

Ламівудин Плюс Зидовудин: Вивчення NUCB3007 (CAESAR) проводилось з використанням ламівудин 150 мг таблетки (150 мг два рази на день) і зидовудину 100 мг капсули (по 2 x 100 мг 3 рази на день). CAESAR був багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням з порівнюючою тривалою поточною терапією (поодинокі зидовудин [62% пацієнтів] або зидовудин з диданозином або залцитабін [38% пацієнтів]) для додавання ламівудину таблетки або ламівудин таблетки плюс досліджуваний нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, рандомізований 1: 2: 1. В цілому 1816 ВІЛ-1-інфікованих дорослих з 25 до 250 (в середньому 122) CD4 клітин /мм³ початково були зареєстровані: середній вік 36 років, 87% були чоловіки, 84% були нуклеозидними, і 16% були терапієпасивними. Середня тривалість на дослідження складала 12 місяців.

Результати наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Кількість пацієнтів (%) не менше 1 випадку ВІЛ-1 прогресуючою хворобою чи смертю

Кінцева точка	Поточна терапія (n = 460)	Ламівудин таблетка плюс Поточна терапія (n = 896)	Ламівудин таблетки плюс NNRTI* плюс Поточна терапія (n = 460)
ВІЛ-1 прогресія або смерть	90 (19.6%)	86 (9.6%)	41 (8.9%)
Смерть	27 (5.9%)	23 (2.6%)	14 (3.0%)

* Досліджуваний нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази не схвалений в Сполучених Штатах.

14.2 Профілактика передачі ВІЛ-1 від матері до плода

Корисність тільки зидовудину для профілактики передачі ВІЛ-1 материнського плода була продемонстрована в рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в ВІЛ-1-інфікованих вагітних жінках з CD4 + клітин від 200 до +1,818 клітин/мм³ (середній показник в групі, що одержувало: 560 клітин/мм³), які не мали практично ніякого попереднього впливу зидовудином. Пероральне застосування зидовудину було розпочато між 14 і 34 тижнями вагітності (в середньому 11 тижнів терапії) з наступним внутрішньовенним введенням зидовудину під час пологів. Після пологів, новонароджені отримували перорально зидовудин сироп протягом 6 тижнів. Дослідження показало статистично значущу відмінність в частоті ВІЛ-1 інфекції у новонароджених (на основі вірусної культури з периферичної крові) між групою, що одержувала зидовудин і в групі, що отримувала плацебо. З 363 новонароджених оцінених в дослідженні, за оцінюючий ризик інфекції ВІЛ-1 був 7,8% в групі, що отримувала зидовудин і 24,9% в групі плацебо, відносне зниження ризику передачі 68,7%. Зидовудин добре переноситься до матерів і немовлят. Там не було ніякої різниці в пов'язаних з вагітністю несприятливих подій між групами лікування.

16 ПОСТАВКА/ ЗБЕРІГАННЯ ТА ОБРОБКА

Ламівудин/зидовудин таблетки, містять 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину, покриті плівковою оболонкою, білого кольору, у формі капсули, мають маркування «Н» і лінію надрізу на одній стороні і маркування «2» на іншій стороні.

Форма випуску:

60 таблеток / пляшка

500 таблеток / пляшка

Зберігати при температурі від 20 до 25°C (від 68 до 77 ° F)

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

17.1 Рекомендації для пацієнта

Нейтропенія і анемія: Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що застосування великих доз препарату викликає токсичність, пов'язану з прийомом зидовудину, у вигляді нейтропенія і/або анемія. Хворим треба розповісти про необхідність ретельно контролювати гематологічні параметри повинні, спостегатися у лікаря під час лікування, особливо пацієнтам з пізніми стадіями ВІЛ-1 захворювання [див *Рекомендації і Застереження* (5.1)].

Ко-інфекція з ВІЛ-1 і HBV: Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ-1 і HBV повинні бути проінформовані, що погіршення захворювання печінки ставалося в деяких випадках, коли лікування ламівудином було припинено. Пацієнтам слід рекомендувати обговорити будь-які зміни в схемі з лікуючим лікарем [див *Рекомендації і Застереження* (5.4)].

Лікарська взаємодія: Пацієнти повинні бути попереджені про застосування інших лікарських препаратів, в тому числі ганцикловір, інтерферон-альфа і рибавірин, які можуть підвищити токсичність зидовудину [див *Взаємодія* (7.3)].

Перерозподіл/ аккумуляція жирових відкладень: Пацієнти повинні бути проінформовані, що перерозподіл або накопичення жирових відкладень може виникнути у пацієнтів, що отримують антиретровірусну терапію, і що причини і довгострокові наслідки для здоров'я у цих умовах в даний час не відомо. [див *Застереження і Рекомендації* (5.9)].

Інформація про спільну терапію ламівудин/зидовудин: Ламівудин/зидовудин таблетки не є ліками від інфекції ВІЛ-1 і пацієнти можуть продовжувати відчувати захворювання, пов'язані з ВІЛ-1 інфекцією, в тому числі опортуністичні інфекції. Пацієнтів слід інформувати, що використання ламівудин/ зидовудин таблеток не призводить до зниження ризику передачі іншим ВІЛ-1 через статевий контакт або через зараження крові. Пацієнти повинні бути проінформовані про важливість прийому препарату ламівудин/ зидовудин таблеток суворо за призначенням.

Ламівудин/ Зидовудин таблетки не слід вводити спільно з препаратами, що містять ламівудин, зидовудин, або емтрицитабін, в тому числі ламівудин, ЕПІВІР-НВУ (ламівудин), зидовудин, ЕПЗИКОМ (абакавіру сульфат та ламівудин), ТРИЗИВІР (абакавіру сульфат, ламівудин та зидовудин), АТРІПЛА (ефавіренц, емтрицитабін і тенофовір), ЕМТРИВА (емтрицитабін) або ТРАВАДА (емтрицитабін і тенофовір) [див Застереження і Рекомендації (5.5)].

ЕПІВІР-НВУ, ЕПЗИКОМ і ТРИЗИВІР є зареєстрованими торговими марками компанії ГлаксоСмітКляйн. АТРІПЛА, ЕМТРИВА і ТРАУВАДА є торговими марками їх відповідних власників і не є торговими марками компанії ГлаксоСмітКляйн. Виробники цих брендів не пов'язані з ГлаксоСмітКляйн або її продукцією.

Виробник:

ГЕТЕРО ЛАБЗ ЛІМІТЕД
22-110, І.Д.А., Джідиметла,
Хайдерабад – 500 055, Індія

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16034/04/02

Від 25.05.2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
Zidovudine, one of the 2 active ingredients in lamivudine/zidovudine tablets, has been associated with hematologic toxicity including neutropenia and anemia, particularly in patients with advanced HIV-1 disease (see **Warnings and Precautions** (5.1)).

Prolonged use of zidovudine has been associated with symptomatic myopathy (see **Warnings and Precautions** (5.2)).

Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination, including lamivudine, zidovudine, and other antiretrovirals. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur (see **Warnings and Precautions** (5.3)).

Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and HIV-1 and have discontinued lamivudine, which is one component of lamivudine/zidovudine tablets. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who discontinue lamivudine/zidovudine tablets and co-infected with HIV-1 and HBV. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted (see **Warnings and Precautions** (5.4)).

1 INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine/Zidovudine Tablet, a combination of two nucleoside analogues, is indicated in combination with other antiretrovirals for the treatment of HIV-1 infection.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adults and Adolescents Weighing ≥30 kg

The recommended oral dose of lamivudine/zidovudine tablet in HIV-1-infected adults and adolescents weighing greater than or equal to 30 kg is 1 tablet (containing 150 mg of lamivudine and 300 mg of zidovudine) twice daily.

2.2 Pediatric Patients

The recommended oral dosage of lamivudine/zidovudine tablets for pediatric patients who weigh greater than or equal to 30 kg and for whom a solid oral dosage form is appropriate is 1 tablet administered twice daily.

Before prescribing lamivudine/zidovudine tablets, children should be assessed for the ability to swallow tablets. If a child is unable to reliably swallow a lamivudine/zidovudine tablet, the liquid oral formulations should be prescribed; lamivudine oral solution and zidovudine syrup.

2.3 Patients Requiring Dosage Adjustment

Because lamivudine/zidovudine is a fixed-dose combination tablet, it should not be prescribed for pediatric patients weighing less than 30 kg or patients requiring dosage adjustment, such as those with reduced renal function (creatinine clearance less than 50 mL/min), patients with hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions. Liquid and solid oral formulations of the individual components of lamivudine/zidovudine tablet are available for these populations.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lamivudine/Zidovudine Tablets, containing 150 mg lamivudine and 300 mg zidovudine, are white, film coated, capsule shaped tablets debossed with "1" and score line on one side and "Z" on other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Lamivudine/Zidovudine Tablets are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome) to any of the components of the product.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hematologic Toxicity/Bone Marrow Suppression

Zidovudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet, has been associated with hematologic toxicity including neutropenia and anemia, particularly in patients with advanced HIV-1 disease. Lamivudine/Zidovudine tablet should be used with caution in patients who have bone marrow compromise evidenced by granulocyte count less than 1,000 cells/mm³ or hemoglobin less than 9.5 g/dL (See **Adverse Reactions** (6.1)).

Frequent blood counts are strongly recommended in patients with advanced HIV-1 disease who are treated with lamivudine/zidovudine tablet. Periodic blood counts are recommended for other HIV-1-infected patients. If anemia or neutropenia develops, dosage interruption may be needed.

5.2 Myopathy

Myopathy and myositis, with pathological changes similar to that produced by HIV-1 disease, have been associated with prolonged use of zidovudine, and therefore may occur with therapy with lamivudine/zidovudine tablet.

5.3 Lactic Acidosis/Hepatomegaly With Steatosis

Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination, including lamivudine, zidovudine, and other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Directly and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering lamivudine/zidovudine tablet to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with lamivudine/zidovudine tablet should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.4 Patients With HIV-1 and Hepatitis B Virus Co-infection

Posttreatment Exacerbations of Hepatitis B: In clinical trials in non-HIV-1-infected patients treated with lamivudine for chronic HBV, clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis B have occurred after discontinuation of lamivudine. The risk of such exacerbations has been observed primarily by serum ALT elevations in patients who were given lamivudine for at least 1 year. Although most events appear to have been self-limited, hospitalization, death, and death in some cases. Similar events have been reported from post-

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use lamivudine/zidovudine tablet safely and effectively. See full prescribing information for lamivudine/zidovudine tablet.

Lamivudine/Zidovudine Tablets USP 150 mg/300 mg

Initial U.S. Approval: 1987

Rx Only

WARNING: RISK OF HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Hematologic toxicity including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of lamivudine/zidovudine tablet (5.1)
- Symptomatic myopathy associated with prolonged use of zidovudine. (5.2)
- Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur. (5.3)
- Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.4)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.2) February 2009
Warnings and Precautions (5.1) February 2009

INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine/Zidovudine Tablet, a combination of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Adults and Adolescents weighing ≥30 kg: 1 tablet twice daily (2.1)
- Pediatrics: Dosage should be based on body weight not to exceed adult doses. (2.2)
- Lamivudine/Zidovudine Tablet, a fixed-dose product, should not be prescribed for pediatric patients weighing less than 30 kg or patients requiring dosage adjustment, such as those with renal or hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 150 mg lamivudine and 300 mg zidovudine (3)

CONTRAINDICATIONS

Lamivudine/Zidovudine Tablets are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome). (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hematologic toxicity/bone marrow suppression including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of lamivudine/zidovudine tablet. (5.1)
- Symptomatic myopathy associated with prolonged use of zidovudine. (5.2)
- Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur. (5.3)
- Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.4)
- Lamivudine/Zidovudine Tablets should not be administered with other lamivudine- or zidovudine-containing products or emtricitabine-containing products. (5.5)
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and interferon alpha with or without ribavirin. Discontinue lamivudine/zidovudine tablet acutely if appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alpha, ribavirin, or both. (5.6)
- Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine. Co-administration of ribavirin and zidovudine is not advised. (5.6)
- Pancreatitis: Use with caution in patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment as clinically appropriate. (5.7)
- Immune reconstitution syndrome (5.8) and redistribution/accumulation of body fat (5.9) have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy.

ADVERSE REACTIONS

The most commonly reported adverse reactions (incidence greater than or equal to 15%) in adult and pediatric HIV-1 clinical studies of combination lamivudine and zidovudine were headache, nausea, malaise and fatigue, nasal signs and symptoms, diarrhea, and cough (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Helsar Labs Limited at 866-495-1995 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Concomitant use with the following drugs should be avoided: stavudine (2.1), zalcitabine (7.1), doxorubicin (7.2).

ДИРЕКТОРА
ІНСТ. С. М.

50

(tablets) the mean steady-state peak human plasma concentration following a single 100-mg dose of lamivudine was 1.5 times higher than that following a single 100-mg dose of zidovudine. There were no other reported developmental anomalies. In another developmental toxicity study, pregnant rats received zidovudine up to near-lethal doses that produced peak plasma concentrations 350 times peak human plasma concentrations (300 times the daily AUC in humans) of zidovudine. This dose was associated with marked maternal toxicity and increased incidence of fetal malformations. However, there were no signs of teratogenicity at doses up to one fifth the lethal dose (See Nonclinical Toxicology (13.2)).

8.3 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers in the United States breastfeed their infants to avoid risking potential transmission of HIV-1 infection. Because of both the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving lamivudine/zidovudine tablet.

Although no studies of lamivudine/zidovudine tablet excretion in breast milk have been performed, lactation studies with lamivudine and zidovudine show that both drugs are excreted in human breast milk. Samples of breast milk obtained from 20 mothers receiving lamivudine monotherapy (300 mg twice daily) or combination therapy (150 mg lamivudine twice daily and 300 mg zidovudine twice daily) had measurable concentrations of lamivudine. In another study, after administration of a single dose of 200 mg zidovudine to 13 HIV-1-infected women, the mean concentration of zidovudine was similar in human milk and serum.

8.4 Pediatric Use

Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered to pediatric patients weighing less than 30 kg, because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted for this patient population.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of lamivudine/zidovudine tablet did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, of decreased renal function, of concomitant disease or other drug therapy. Lamivudine/Zidovudine Tablet is not recommended for patients with impaired renal function (i.e., creatinine clearance less than 30 mL/min) because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.6 Renal Impairment

Reduction of the dosages of lamivudine and zidovudine is recommended for patients with impaired renal function. Patients with creatinine clearance less than 50 mL/min should not receive lamivudine/zidovudine tablet because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.7 Hepatic Impairment

A reduction in the daily dose of zidovudine may be necessary in patients with mild to moderate impaired hepatic function or liver cirrhosis. Lamivudine/Zidovudine Tablet is not recommended for patients with impaired hepatic function because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

10 OVERDOSAGE

Lamivudine/Zidovudine Tablet: There is no known antidote for lamivudine/zidovudine tablet. Lamivudine: One case of an adult ingesting 6 grams of lamivudine was reported; there were no clinical signs or symptoms noted and hematologic tests remained normal. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

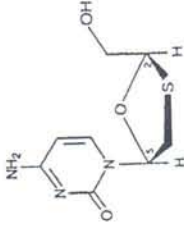
Zidovudine: Acute overdoses of zidovudine have been reported in pediatric patients and adults. These involved exposures up to 50 grams. The only consistent findings were nausea and vomiting. Other reported occurrences included headache, dizziness, ataxias, incontinence, and 1 report of a grand mal seizure. Hematologic changes were transient. All patients recovered. Hemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a negligible effect on the removal of zidovudine, while elimination of its primary metabolite, 3'-azido-3'-deoxy-5'-O-(2'-phosphoryl)uracil (GZDV), is enhanced.

11 DESCRIPTION

Lamivudine/Zidovudine Tablets: Lamivudine/Zidovudine Tablets are combination tablets containing lamivudine and zidovudine. Lamivudine and zidovudine (zidovudine, AZT, or ZDV) are synthetic nucleoside analogues with activity against HIV-1.

Lamivudine/Zidovudine Tablets are for oral administration. Each film-coated tablet contains 150 mg of lamivudine, 300 mg of zidovudine, and the inactive ingredients microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, croscoll silicon dioxide, magnesium stearate and opadly white (hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80 and titanium dioxide).

Lamivudine: The chemical name of lamivudine is (2R,6c)-4-amino-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-oxochindolin-5-yl-(1H)-pyrimidin-2-one. Lamivudine is the (-) enantiomer of the racemic mixture of oxindolin-5-yl-(1H)-pyrimidin-2-one. Lamivudine has also been referred to as (2S,6c)-4-amino-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-oxochindolin-5-yl-(1H)-pyrimidin-2-one. It has the following structural formula:



Lamivudine is a white to off-white crystalline solid with a solubility of approximately 70 mg/mL in water at 20°C.
Zidovudine: The chemical name of zidovudine is 2'-azido-2'-deoxythymidine. It has a molecular

Table 1. Selected Clinical Adverse Reactions (≥5% Frequency) in 4 Controlled Clinical Trials With Lamivudine Tablet 300 mg/day and Zidovudine Tablet 600 mg/day

Adverse Reaction	Lamivudine Tablet plus Zidovudine Tablet (n = 251)
Body as a Whole	35%
Headache	27%
Fatigue	20%
Malaise & fatigue	10%
Fever or chills	33%
Digestive	18%
Nausea	13%
Diarrhea	10%
Nausea & vomiting	9%
Anorexia and/or decreased appetite	6%
Abdominal pain	5%
Abdominal cramps	5%
Dyspepsia	12%
Nervous System	11%
Neuropathy	10%
Insomnia & other sleep disorders	9%
Dizziness	20%
Depressive disorders	18%
Respiratory	9%
Nasal signs & symptoms	12%
Cough	8%
Skin	5%
Swan necks	9%
Musculoskeletal	12%
Musculoskeletal pain	8%
Myalgia	5%
Arthralgia	5%

Procrastitis was observed in 9 of the 2,613 adult patients (0.3%) who received lamivudine tablet in controlled clinical trials (See Warnings and Precautions (5.7)).

Table 2. Frequencies of Selected Laboratory Abnormalities Among Adults in 4 Controlled Clinical Trials at Lamivudine Tablet 300 mg/day plus Zidovudine Tablet 600 mg/day*

Test (Abnormal Level)	Lamivudine Tablet plus Zidovudine Tablet % (n)
Neutropenia (ANC < 500/mm ³)	7.2% (237)
Anemia (Hgb < 8.0 g/dL)	2.9% (241)
Thrombocytopenia (platelets < 50,000/mm ³)	0.4% (240)
ALT (> 5.0 x ULN)	3.7% (241)
AST (> 5.0 x ULN)	1.7% (241)
Bilirubin (> 2.3 x ULN)	0.8% (241)
Amylase (> 2.0 x ULN)	4.2% (72)

ULN = Upper limit of normal.
ANC = Absolute neutrophil count.
* Frequencies of these laboratory abnormalities were higher in patients with mild laboratory abnormalities at baseline.

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following reactions have been identified during post-approval use of lamivudine tablet, zidovudine tablet, and/or lamivudine/zidovudine tablet. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to lamivudine tablet, zidovudine tablet, and/or lamivudine/zidovudine tablet.

- Body as a Whole: Redistribution/accumulation of body fat (See Warnings and Precautions (5.5)).
- Cardiovascular: Cardiomyopathy.
- Endocrine and Metabolic: Gynecomastia, hyperglycemia.
- Gastrointestinal: Oral mucosal pigmentation, stomatitis.
- General: Vasculitis, weakness.
- Hemic and Lymphatic: Anemia (including pure red cell aplasia and anemia progressing on therapy).
- Hypersensitivity: Seroconversion, hypersensitivity reactions.
- Hepatic and Biliary: Liver cirrhosis and hepatic steatosis, pancreatitis, postmortem exacerbation of hepatitis B (See boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3), (5.4), (5.7)).
- Hypersensitivity: Sensitization reactions (including anaphylaxis), anaphylaxis.
- Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, myoglobinuria.
- Nervous: Paresthesia, peripheral neuropathy, seizures.

ИПЕКТОРА
ИПТ С.М.
СЕНЕ, АЛЬНОГО
59

Gender: A pharmacokinetic study in healthy male (n = 12) and female (n = 12) subjects showed no gender differences in zidovudine exposure (AUC₀₋₂₄) or lamivudine AUC₀₋₂₄ normalized for body weight.

Race: Lamivudine: There are no significant racial differences in lamivudine pharmacokinetics. Zidovudine: The pharmacokinetics of zidovudine with respect to race have not been determined.

Drug Interactions: See Drug Interactions (7.0). No drug interaction studies have been conducted using lamivudine/zidovudine tablets. However, Table 4 presents drug interaction information for the individual components of lamivudine/zidovudine tablet.

Lamivudine Plus Zidovudine: No clinically significant alterations in lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed in 12 asymptomatic HIV-1-infected adult patients given a single dose of zidovudine (200 mg) in combination with multiple doses of lamivudine (300 mg q 12 hr).

Table 4. Effect of Coadministered Drugs on Lamivudine and Zidovudine AUC*

Note: ROUTINE DOSE MODIFICATION OF LAMIVUDINE AND ZIDOVUDINE IS NOT WARRANTED WITH COADMINISTRATION OF THE FOLLOWING DRUGS.

Coadministered Drug and Dose	Lamivudine Dose	Lamivudine Concentrations		Concentration of Coadministered Drug
		n	Variability	
Neftirafur 750 mg q 8 hr x 7 to 10 days	single 150 mg	11	AUC 16% 95% CI: 1% to 20%	++
Trimethoprim 160 mg/ Sulfamethoxazole 800 mg daily x 5 days	single 300 mg	14	AUC 43% 90% CI: 32% to 55%	++
Drugs That May Alter Zidovudine Blood Concentrations				
Coadministered Drug and Dose	Zidovudine Dose	n	Zidovudine Concentrations	Concentration of Coadministered Drug
Atovaquone 750 mg q 12 hr with food	200 mg q 8 hr	14	AUC 31% Range: 23% to 78% [†]	++
Fluconazole 400 mg daily	200 mg q 8 hr	12	AUC 74% 95% CI: 54% to 98%	Not Reported
Methotrexate 30 to 90 mg daily	200 mg q 4 hr	9	AUC 43% Range: 18% to 64% [†]	++
Neftirafur 750 mg q 8 hr x 7 to 10 days	single 200 mg	11	AUC 35% Range: 28% to 41%	++
Probenecid 500 mg q 6 hr x 2 days	200 mg q 8 hr x 3 days	3	AUC 108% Range: 100% to 170% [†]	Not Assessed
Ridampin 600 mg daily x 14 days	200 mg q 8 hr x 14 days	8	AUC 47% 41% to 53%	Not Assessed
Ritonavir 300 mg q 6 hr x 4 days	200 mg q 8 hr x 4 days	9	AUC 25% 15% to 34%	++
Valproic acid 250 mg or 500 mg q 8 hr x 4 days	100 mg q 8 hr x 4 days	6	AUC 80% Range: 64% to 130% [†]	Not Assessed

† = Increase; ↓ = Decrease; +, ++, or +++ no significant change; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval.
*This table is not all inclusive.
†Estimated range of percent difference.

12.4. Mitochondrial: *In vitro* data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-1/RNAP virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 19), or zidovudine (n = 6) were administered as part of a multi-drug regimen to HIV-1/RNAP co-infected patients (See Warnings and Precautions (5.5)).

Mechanism of Action: Lamivudine. Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue. 3TC-TP is a weak inhibitor of cellular DNA polymerases α , β , and γ .

Zidovudine. Intracellularly, zidovudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, zidovudine triphosphate (ZDV-TP). The principal mode of action of ZDV-TP is inhibition of RT via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue. ZDV-TP is a weak inhibitor of the cellular DNA polymerases α and γ and has been reported to be incorporated into the DNA of cells in culture with zidovudine at various ratios exhibited synergistic antiretroviral activity.

Lamivudine. The antiviral activity of lamivudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines (including monocytes and fresh human peripheral blood lymphocytes) using standard susceptibility assays. EC₅₀ values (50% effective concentrations) were in the range of 0.003 to 15 μ M (1 μ M = 0.23 mg/mL). HIV-1 from therapy-naïve subjects with no amino acid substitutions associated with resistance gene region

Zidovudine. Zidovudine was mutagenic in an L5178Y/TK⁺ mouse lymphoma assay, positive in an *in vitro* cell transformation assay, clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes, and positive in mouse and rat micronucleus tests after repeated doses. It was negative in a cytogenetic study in rats given a single dose.

Impairment of Fertility: Lamivudine. In a study of reproductive performance, lamivudine, administered to male and female rats at doses up to 130 times the usual adult dose based on body surface area considerations, revealed no evidence of impaired fertility (judged by conception rates) and no effect on the survival, growth, and development to weaning of the offspring.

Zidovudine. Zidovudine, administered to male and female rats at doses up to 7 times the usual adult dose based on body surface area considerations, had no effect on fertility judged by conception rates.

13.2. Reproductive and Developmental Toxicology Studies

Lamivudine: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at orally administered doses up to 4,000 mg/kg/day and 1,000 mg/kg/day, respectively, producing plasma levels up to approximately 35 times that for the adult HIV dose. No evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Evidence of early embryo lethality was seen in the rabbit at exposure levels similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at exposure levels up to 35 times those in humans. Studies in pregnant rats and rabbits showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta.

Zidovudine: Oral toxicology studies in the rat and in the rabbit at doses up to 500 mg/kg/day revealed no evidence of teratogenicity with zidovudine. Zidovudine treatment resulted in embryofetal toxicity as evidenced by an increase in the incidence of fetal resorptions in rats given 150 or 450 mg/kg/day and rabbits given 500 mg/kg/day. The doses used in the teratology studies resulted in peak zidovudine plasma concentrations (after one half of the daily dose) in rats 65 to 228 times, and in rabbits 12 to 87 times, mean steady-state peak human plasma concentrations (after one sixth of the daily dose) achieved with the recommended daily dose (100 mg every 4 hours). In an *in vitro* experiment with fertilized mouse oocytes, zidovudine exposure resulted in a dose-dependent reduction in blastocyst formation. In an additional teratology study in rats, a dose of 3,000 mg/kg/day (very near the oral median lethal dose in rats of 3,683 mg/kg) caused marked maternal toxicity and an increase in the incidence of fetal malformations. This dose resulted in peak zidovudine plasma concentrations 350 times peak human plasma concentrations. (Estimated area under the curve [AUC] in rats at this dose level was 300 times the daily AUC in humans given 600 mg/day). No evidence of teratogenicity was seen in this experiment at doses of 100 mg/kg/day or less.

14. CLINICAL STUDIES

There have been no clinical trials conducted with lamivudine/zidovudine tablet. See Clinical Pharmacology (12.3) for information about bioequivalence. One lamivudine/zidovudine tablet per twice daily as an alternative regimen to lamivudine tablets, 150 mg twice daily plus zidovudine tablet 600 mg per day in divided doses.

14.1 Adults

Lamivudine Plus Zidovudine: The MUGES007 (CAESAR) study was conducted using lamivudine 150 mg tablet (150 mg twice daily) and zidovudine 100-mg capsules (2 x 100 mg 3 times daily). CAESAR was a multi-center, double-blind, placebo-controlled study comparing combined current therapy (zidovudine alone [62% of patients] or zidovudine with didanosine or zalcitabine [38% of patients]) to the addition of lamivudine tablet plus an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, randomised 1:2:1. A total of 1,816 HIV-1-infected adults with 25 to 250 (median 122) CD4 cells/mm³ at baseline were enrolled; median age was 36 years, 97% were male, 84% were nucleoside-experienced, and 16% were therapy-naïve. The median duration on study was 12 months. Results are summarized in Table 5.

Table 5. Number of Patients (%) With At Least 1 HIV-1 Disease Progression Event or Death

Endpoint	Current Therapy (n=450)	Lamivudine Tablet plus Current Therapy (n = 896)	Lamivudine Tablet plus a NNRTI plus Current Therapy (n = 460)
HIV-1 progression or death	90 (19.6%)	86 (9.5%)	41 (8.9%)
Death	27 (5.9%)	23 (2.5%)	14 (3.0%)

*An investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor not approved in the United States.

14.2. Prevention of Maternal-Fetal HIV-1 Transmission

The utility of zidovudine alone for the prevention of maternal-fetal HIV-1 transmission was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in HIV-1-infected pregnant women with CD4+ cell counts of 200 to 1,818 cells/mm³ (median = 400 cells/mm³) who had HIV RNA levels of 100 to 100,000 copies/mL (median = 10,000 copies/mL). Zidovudine was initiated between 14 and 34 weeks of gestation or no previous exposure to zidovudine. The zidovudine treatment group received 300 mg zidovudine twice daily from 14 weeks of pregnancy to delivery by IV administration of zidovudine during labor and delivery. The placebo group received oral zidovudine syrup for 6 weeks. The study showed a statistically significant difference in the incidence of HIV-1 infection in the neonates (based on viral culture from peripheral blood) between the group receiving zidovudine and the group receiving placebo. Of 383 neonates evaluated in the study, the estimated risk of HIV-1 infection was 7.6% in the group receiving zidovudine and 24.9% in the placebo group, a relative reduction in transmission risk of 68.7%. Zidovudine was well tolerated by mothers and infants. There was no difference in pregnancy-related adverse events between the treatment groups.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Lamivudine/Zidovudine Tablets, containing 150 mg lamivudine and 300 mg zidovudine, are white, film coated, capsule shaped tablets debossed with "1" and score line on one side and "Z" on other side. They are available as follows:

60 Tablets/Bottle (NDC 65977-5006-1)

500 Tablets/Bottle (NDC 65977-5006-1)

Store at 20 to 25°C (68 to 77°F) in a USP Controlled Room Temperature

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1. Advice for the Patient

ДИРЕКТОРА
ТРУТ С.М.

Handwritten signature and date: 30/11/2011

- Bone marrow suppressive/cytotoxic agents. May increase the hematologic toxicity of zidovudine. (7.2)

..... USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing Mothers: HIV-1 infected mothers in the United States should not breastfeed to avoid potential postnatal transmission of HIV-1. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: April 2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Adults and Adolescents Weighing ≥30 kg
- 2.2 Pediatric Patients

- 2.3 Patients Requiring Dosage Adjustment

- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 4 CONTRAINDICATIONS

- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hematologic Toxicity/Bone Marrow Suppression
- 5.2 Myopathy
- 5.3 Lactic Acidosis/Hepatosy With Steatosis
- 5.4 Patients With HIV-1 and Hepatitis B Virus Co-infection
- 5.5 Use With Other, Lamivudine-, Zidovudine-, and/or Emtricitabine-Containing Products
- 5.6 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens
- 5.7 Pancreatitis
- 5.8 Immune Reconstitution Syndrome
- 5.9 Fat Redistribution

- 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

- 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Antiretroviral Agents
- 7.2 Doxorubicin
- 7.3 Hematologic/Bone Marrow Suppressive/Cytotoxic Agents
- 7.4 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens
- 7.5 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

- 10 OVERDOSAGE

- 11 DESCRIPTION

- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Reproductive and Developmental Toxicology Studies

- 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Adults
- 14.2 Prevention of Maternal-Fetal HIV-1 Transmission

- 15 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Advice for the Patient

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

... experiences after changes from lamivudine-containing HIV-1 treatment regimens to non-lamivudine-containing regimens in patients infected with both HIV-1 and HBV. The causal relationship to discontinuation of lamivudine treatment is unknown. Patients should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. There is insufficient evidence to determine whether re-initiation of lamivudine alters the course of posttreatment exacerbations of hepatitis.

Important Differences Among Lamivudine-Containing Products: Lamivudine/Zidovudine Tablets contain a higher dose of the same active ingredients (Lamivudine 150 mg and Zidovudine 300 mg) as Lamivudine/Zidovudine Tablets. EPHIVIR-HBV was developed for treating chronic hepatitis B. Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in patients co-infected with HIV-1 and HBV.

Emergence of Lamivudine-Resistant HIV: In non-HIV-infected patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B, emergence of lamivudine-resistant HIV has been detected and has been associated with diminished treatment response (see full prescribing information for EPHIVIR-HBV for additional information). Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-1-infected patients who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus.

5.5 Use With Other, Lamivudine-, Zidovudine-, and/or Emtricitabine-Containing Products

Lamivudine/Zidovudine Tablet is a fixed-dose combination of lamivudine and zidovudine. Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered concomitantly with other lamivudine- or zidovudine-containing products including lamivudine tablets and oral solution, EPHIVIR-HBV tablets and oral solution, zidovudine tablets, capsules, syrup, and IV infusion, EPZICOM® (abacavir sulfate and lamivudine) tablets, or TRIZIVIR® (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine) tablets, or emtricitabine-containing products, including ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir), ENTHIVA® (emtricitabine), or TRUVADA® (emtricitabine and tenofovir).

5.6 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogs such as lamivudine and zidovudine. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was co-administered with lamivudine or zidovudine in HIV-1/HCV co-infected patients (see Clinical Pharmacology (7.2.3)), hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alpha with or without ribavirin. Patients receiving interferon alpha with or without ribavirin and lamivudine/zidovudine tablet should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation, neutropenia, and anemia. Discontinuation of lamivudine/zidovudine tablet should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alpha, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Childs Pugh greater than 6) (see the complete prescribing information for interferon and ribavirin).

Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine. Co-administration of ribavirin and zidovudine is not advised.

5.7 Pancreatitis

Lamivudine/Zidovudine Tablet should be used with caution in patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for the development of pancreatitis. Treatment with lamivudine/zidovudine tablet should be stopped immediately if clinical signs, symptoms, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see Adverse Reactions (6.1)).

5.8 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including lamivudine/zidovudine tablet. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

5.9 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hematologic toxicity, including neutropenia and anemia (see **boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)**).
- Symptomatic myopathy (see **boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)**).
- Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis (see **boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)**).
- Acute exacerbations of hepatitis B (see **boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4)**).
- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C (see **Warnings and Precautions (5.6)**).
- Exacerbation of anemia in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine (see **Warnings and Precautions (5.6)**).
- Pancreatitis (see **Warnings and Precautions (5.7)**).

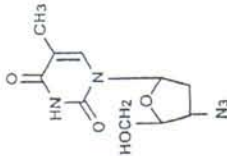
6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Lamivudine Plus Zidovudine Administered As Separate Formulations: In a randomized, controlled trial of lamivudine plus zidovudine administered as separate formulations (300 mg per day plus zidovudine tablet 300 mg per day, the following selected adverse reactions and laboratory abnormalities were observed (see Tables 1 and 2).

ЗАСТУПИЛИК ГЕНЕРАЛЬНОГО
ДИРЕКТОРА
ТРУТС.М.
53

formula of C₁₂H₁₄N₂O₄ and a molecular weight of 267.24. It has the following structural formula.



Zidovudine is a white to beige, odorless, crystalline solid with a solubility of 20.1 mg/mL in water at 25°C.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lamivudine/Zidovudine Tablet is an antiviral agent (see *Clinical Pharmacology* (12.4)).

12.2 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics in Adults: Lamivudine/Zidovudine Tablet, One Lamivudine/Zidovudine Tablet was bioequivalent to 1 lamivudine tablet (150 mg) plus 1 zidovudine tablet (300 mg) following single-dose administration to fasting healthy subjects (n = 24).

Lamivudine: The pharmacokinetic properties of lamivudine in fasting patients are summarized in Table 3. Following oral administration, lamivudine is rapidly absorbed and extensively distributed. Binding to plasma protein is low. Approximately 70% of an intravenous dose of lamivudine is recovered as unchanged drug in the urine. Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In humans, only known metabolite is the trans-sulfamide metabolite (approximately 5% of an oral dose after 12 hours).

Zidovudine: The pharmacokinetic properties of zidovudine in fasting patients are summarized in Table 3. Following oral administration, zidovudine is rapidly absorbed and extensively distributed. Binding to plasma protein is low. Zidovudine is eliminated primarily by hepatic metabolism. The major metabolite of zidovudine is GZDV. AUC/GZDV area under the curve (AUC) is about 3-fold greater than the zidovudine AUC. Urinary recovery of zidovudine and GZDV accounts for 14% and 74% of the dose following oral administration, respectively. A second metabolite, 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT), has been identified in plasma. The AMT AUC was one fifth of the zidovudine AUC.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters* for Lamivudine and Zidovudine in Adults

Parameter	Lamivudine	Zidovudine
Oral bioavailability (%)	86 ± 16 N = 12	64 ± 10 n = 5
Apparent volume of distribution (L/kg)	1.3 ± 0.4 N = 20	1.6 ± 0.6 n = 8
Plasma protein binding (%)	<5	<3
CSF:plasma ratio [†]	0.12, [0.04 to 0.47]	0.60, [0.04 to 2.62]
Systemic clearance (L/hr/kg)	0.33 ± 0.05 N = 20	1.6 ± 0.6 n = 6
Renal clearance (L/hr/kg)	0.22 ± 0.05 N = 20	0.94 ± 0.05 n = 9
Elimination half-life (hr) [‡]	5 to 7	0.5 to 3

* Data presented as mean ± standard deviation except where noted.

[†] Median (range).

[‡] Children.

[§] Adults.

[¶] Appropriate range.

Effect of Food on Absorption of Lamivudine/Zidovudine Tablet: Lamivudine/Zidovudine Tablet may be administered with or without food. The extent of lamivudine and zidovudine absorption (AUC) following administration of Lamivudine/Zidovudine tablet with food was similar when compared to fasting healthy subjects (n = 24).

Special Populations

Pregnancy: See *Use in Specific Populations* (8.1).

Lamivudine/Zidovudine Tablet: No data are available.

Zidovudine/Zidovudine pharmacokinetics has been studied in a Phase 1 study of 8 women during the last trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine was similar to that of nonpregnant adults. The pharmacokinetics of zidovudine in the placenta, fetal membranes, and neonatal plasma at birth were essentially equal to those in the maternal plasma. Although data are limited, methadone maintenance treatment did not appear to alter zidovudine pharmacokinetics in a nonpregnant adult population. A potential for interaction has been identified.

Nursing Mothers: See *Use in Specific Populations* (8.3).

Pediatric Patients: Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered to pediatric patients weighing less than 30 kg.

Respiratory: Abnormal breath sound/whistling.

SEs: Alopecia, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome.

7. DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies have been conducted using lamivudine/zidovudine tablets (see *Clinical Pharmacology* (12.2)).

7.1 Antiretroviral Agents

Lamivudine: Zalcitabine: Lamivudine and zalcitabine may inhibit the intracellular phosphorylation of one another. Therefore, use of lamivudine/zidovudine tablet in combination with zalcitabine is not recommended.

Zidovudine: Stavudine: Concomitant use of lamivudine/zidovudine tablet with stavudine should be avoided since an antagonistic relationship with zidovudine has been demonstrated *in vitro*.
Nucleoside Analogs Affecting DNA Replication: Some nucleoside analogs affecting DNA replication, such as ribavirin, antagonize the *in vitro* antiviral activity of zidovudine against HIV-1. Concomitant use of such drugs should be avoided.

7.2 Dose-related

Zidovudine: Concomitant use of lamivudine/zidovudine tablet with azorubicin should be avoided since an antagonistic relationship with zidovudine has been demonstrated *in vitro*.

7.3 Hematologic/Other Marrow Suppressive/Cytotoxic Agents

Zidovudine: Coadministration of ganciclovir, interferon alfa, ribavirin, and other bone marrow suppressive or cytotoxic agents may increase the hematologic toxicity of zidovudine.

7.4 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

Lamivudine: Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/RNase suppression) was seen when ribavirin was administered with lamivudine in HIV-1-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection with or without ribavirin (see *Warnings and Precautions* (5.3), *Clinical Pharmacology* (12.3)).

7.5 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Lamivudine: No change in dose of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX such as those used to treat PCP.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy, Teratogenic Effects, Pregnancy Category C

Fetal Risk Summary: There are no adequate and well-controlled studies of lamivudine/zidovudine tablet in pregnant women. Clinical trial data demonstrate that maternal zidovudine treatment during pregnancy reduces vertical transmission of HIV-1 infection to the fetus. Animal reproduction studies performed with lamivudine and zidovudine showed increased embryotoxicity (fetal malformations (zidovudine), and increased embryolethality (lamivudine)). Lamivudine/zidovudine Tablet should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risks to the fetus.

Clinical Considerations: Treatment of HIV during pregnancy optimizes the health of both mother and fetus. Clinical trial data reviewed by FDA demonstrate that maternal zidovudine treatment significantly reduces vertical transmission of HIV-1 infection to the fetus (see *Clinical Studies* (14.2)). Published data suggest that combination antiretroviral regimens may reduce the rate of vertical transmission even further. Pharmacokinetics of lamivudine and zidovudine in pregnant women are similar to the pharmacokinetics in nonpregnant women. No dose adjustments are needed during pregnancy.

In a clinical trial, adverse events among HIV-1-infected women were not different among untreated women and women receiving lamivudine. It is not known whether risks of adverse events associated with lamivudine are altered in pregnant women compared with other HIV-1-infected patients (see *Human Data* below).

Data: **Human Data:** Lamivudine: Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical studies conducted in South Africa. The study assessed pharmacokinetics in 16 women at 35 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine 300 mg twice daily. The women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine 300 mg twice daily. Lamivudine pharmacokinetics in pregnant women were similar to those in nonpregnant adults and to postpartum women. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples.

Zidovudine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in HIV-1-infected pregnant women to determine the utility of zidovudine for the prevention (reduction) of vertical transmission. Zidovudine treatment during pregnancy reduced the rate of perinatal HIV-1 transmission from 24.9% for infants born to placebo-treated mothers to 8% for infants born to mothers treated with zidovudine. There was no increase in stillbirths or other adverse events between the treatment groups. Complications were generally similar in infants born to mothers who received zidovudine and neonates born to mothers who received placebo. The observed abnormalities included problems in embryogenesis (prior to 14 weeks) or were recognized on ultrasound before or immediately after initiation of study drug (see *Clinical Studies* (14.2)).

Zidovudine pharmacokinetics were studied in a Phase 1 study of 8 women during the last trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine in the placenta, fetal membranes, and neonatal plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Animal Data: Lamivudine: Animal reproduction studies (performed at oral doses up to 130 and 60 times the adult dose in rats and rabbits, respectively) revealed no evidence of teratogenicity due to lamivudine. Increased early embryolethality occurred in rabbits at exposure levels similar to those in humans. However, there was no indication of this effect in rats at exposure levels up to 35 times those in humans. Based on animal studies, lamivudine crosses the placenta and is transferred to the fetus (see *Nonclinical Toxicology* (13.2)).

Zidovudine: Increased fetal resorptions occurred in pregnant rats and rabbits treated with doses of zidovudine that produced drug plasma concentrations 66 to 226 times (rats) and 12 to 87 times

ЗАВ. НАЧ. ГЕНЕРАЛЬНОГО
ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.

54
5

zidovudine are neutropenia and/or anemia. They should be held of the extreme importance of having their blood counts followed closely while on therapy, especially for patients with advanced HIV-1 disease [See Warnings and Precautions (5.1)].

Cosinfection With HIV-1 and HBV. Patients co-infected with HIV-1 and HBV should be informed that co-infection with HIV-1 and HBV has occurred in some cases when treatment with lamivudine was discontinued. Patients should be advised to discuss any changes in regimen with their physician [See Warnings and Precautions (5.4)].

Drug Interactions: Patients should be cautioned about the use of other medications, including zalcitabine, interferon alfa, and ribavirin, which may exacerbate the toxicity of zidovudine. [See Drug Interactions (7.2)].

Redistribution/Concomitant Use of Other Drugs: Patients should be informed that redistribution or accumulation of other drugs may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and clinical consequences of this phenomenon are not known at this time [See Warnings and Precautions (5.3)].

Information About Therapy with Lamivudine/Zidovudine: Lamivudine/Zidovudine Tablet is not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Patients should be advised that the use of lamivudine/zidovudine tablet has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or blood contact. Patients should be advised of the importance of taking lamivudine/zidovudine tablet exactly as it is prescribed.

Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered with drugs containing lamivudine, zidovudine, or entricitabine, including lamivudine, zidovudine, EPVIR-HBV (lamivudine), zidovudine, EPZICOM (zalcitabine and lamivudine), TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine), ATRIPLA (zalcitabine, zidovudine, and lamivudine), EMTRIVA (emtricitabine), or TRUVADA (emtricitabine and tenofovir) [See Warnings and Precautions (5.5)].

EPVIR-HBV, EPZICOM, and TRIZIVIR are registered trademarks of GlaxoSmithKline. ATRIPLA, EMTRIVA, and TRUVADA are trademarks of their respective owners and are not trademarks of GlaxoSmithKline. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse GlaxoSmithKline or its products.

Manufactured by:
GLAXO SMITHKLINE
22-110, D.A., Jeonju, Korea
Hyperbolic-50055, India.

2076521

Zidovudine: The antiviral activity of zidovudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines (including monocyte TH3, human peripheral blood lymphocytes). The EC₅₀ and E₅₀ values for zidovudine were 0.01 to 0.49 μM (1 μM = 0.27 mcg/mL) and 0.1 to 9 μM, respectively. HIV-1 isolates from most patients had no amino acid substitutions associated with resistance (see median EC₅₀ values of 0.11 μM, E₅₀ values of 0.005 to 0.110 μM) from Virco (n = 92 baseline samples from COLA40293) and 0.0017 μM (0.06 to 0.0340 μM) from Monogram Biosciences (n = 135 baseline samples from ESS33009). The EC₅₀ values of zidovudine against different HIV-1 clades (A-G) ranged from 0.0018 to 0.02 μM, and against HIV-2 isolates from 0.00049 to 0.004 μM. In cell culture drug combination studies, zidovudine demonstrates synergistic activity with the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) abacavir, didanosine, lamivudine, and zalcitabine; the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) efavirenz and nevirapine; and the protease inhibitors (PIs) indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir; and adjuvant activity with interferon alfa. Ribavirin has been found to inhibit the phosphorylation of zidovudine in cell culture.

Resistance: Lamivudine Plus Zidovudine Administered As Separate Formulations: In patients receiving lamivudine monotherapy or combination therapy with lamivudine plus zidovudine, HIV-1 isolates from most patients became phenotypically and genotypically resistant to lamivudine within 12 weeks. In some patients harboring zidovudine-resistant virus at baseline, phenotypic sensitivity to zidovudine was restored by 12 weeks of treatment with lamivudine and zidovudine. Combination therapy with lamivudine plus zidovudine delayed the emergence of amino acid substitutions conferring resistance to zidovudine.

HIV-1 strains resistant to both lamivudine and zidovudine have been isolated from patients after prolonged lamivudine/zidovudine therapy. Dual resistance, required, the presence of multiple amino acid substitutions, in the most essential of which may be G33E. The incidence of dual resistance and the duration of combination therapy required before dual resistance occurs are unknown.

Lamivudine: Lamivudine-resistant isolates of HIV-1 have been selected in cell culture and have been recovered from patients treated with lamivudine or lamivudine plus zidovudine. Genotypic analyses of isolates selected in cell culture and recovered from lamivudine-treated patients showed that the resistance was due to a specific amino acid substitution in the HIV-1 reverse transcriptase at codon 184 changing the methionine to either isoleucine or valine (M184V/I).

Zidovudine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to zidovudine have been selected in cell culture and were also recovered from patients treated with zidovudine. Genotypic analyses of the isolates selected in cell culture and recovered from zidovudine-treated patients showed substitutions in the HIV-1 RT gene resulting in 6 amino acid substitutions (M41L, D167N, K70R, L310W, T215Y or T, and K219Q) that confer zidovudine resistance. In general, higher levels of resistance were associated with greater number of amino acid substitutions.

Cross-Resistance: Cross-resistance has been observed among NRTIs.

Lamivudine Plus Zidovudine: Cross-resistance between lamivudine and zidovudine has not been reported. In some patients treated with lamivudine alone or in combination with zidovudine, zalcitabine, and abacavir, didanosine, tenofovir, and zalcitabine has been observed in the HIV-1 reverse transcriptase. Cross-resistance to lamivudine, didanosine, tenofovir, and zalcitabine has been observed in some patients harboring lamivudine-resistant HIV-1 isolates. In some patients treated with zidovudine plus didanosine or zalcitabine, isolates resistant to multiple drugs, including lamivudine, have emerged (see under Zidovudine below).

Lamivudine: See Lamivudine Plus Zidovudine (above).

Zidovudine: In a study of 167 HIV-1-infected patients, isolates (n = 2) with multi-drug resistance to didanosine, lamivudine, zalcitabine, and zidovudine were recovered from patients treated for 2.1 year with zidovudine plus didanosine or zidovudine plus zalcitabine. The pattern of resistance associated with the multi-drug resistant isolates was different (AG2V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) from the pattern with zidovudine monotherapy, with the Q151M substitution being most commonly associated with multi-drug resistance. The substitution at codon 151 in combination with substitutions at 62, 71, 77, and 118 results in a virus with reduced susceptibility to didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, and zidovudine. Thymidine analogue mutations (TAMs) are selected by zidovudine and confer cross-resistance to abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir, and zalcitabine.

13 NON CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity: Lamivudine: Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 10 times (mice) and 58 times (rats) those observed in humans at the recommended therapeutic dose for HIV-1 infection.

Zidovudine: Zidovudine was administered orally at 3 dosage levels to separate groups of mice and rats (60 females and 60 males in each group). Initial single daily doses were 30, 60, and 120 mg/kg/day in mice and 80, 220, and 600 mg/kg/day in rats. The doses in mice were reduced to 20, 30, and 40 mg/kg/day after day 90 because of treatment-related anemia, whereas in rats only the high dose was reduced to 450 mg/kg/day on day 91 and then to 300 mg/kg/day on day 275.

In mice, 7 late-appearing (after 19 months) vaginal neoplasms (5 nonmetastasizing squamous cell carcinomas, 1 squamous cell papilloma, and 1 squamous polyp) occurred in animals given the highest dose. One late-appearing squamous cell papilloma occurred in the vagina of a middle-dose animal. No vaginal tumors were found at the lowest dose.

In rats, 2 late-appearing (after 20 months), nonmetastasizing vaginal squamous cell carcinomas occurred in animals given the highest dose. No vaginal tumors occurred at the low or middle dose in rats. No other drug-treated tumors were observed in either sex of either species.

At doses that produced tumors in mice and rats, the estimated drug exposure (as measured by AUC) was approximately 3 times (mouse) and 24 times (rat) the estimated human exposure at the recommended therapeutic dose of 100 mg every 4 hours.

It is not known how predictive the results of rodent carcinogenicity studies may be for humans.

Mutagenicity: Lamivudine: Lamivudine was mutagenic in an L5178Y/TK⁺ mouse lymphoma assay and chromogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes. Lamivudine was negative in a microbial mutagenicity assay, in an *in vitro* cell transformation assay, in a rat micronucleus test, in a rat bone marrow cytogenetic assay, and in an assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver.

ДИРЕКТОРА
ГРУП С. М.

ГЕНЕРАЛЬНОГО
55
6