

**Mylan dura****Lamivudin/Zidovudin Mylan Filmtabletten****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Lamivudin/Zidovudin Mylan 150 mg/300 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Markierung „M“ links und „103“ rechts der Bruchrille auf der einen Seite und Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Lamivudin/Zidovudin Mylan** ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Therapie soll von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, eingeleitet werden.

Lamivudin/Zidovudin Mylan kann sowohl mit den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.

Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden. Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, können die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg:Die empfohlene Dosis für **Lamivudin/Zidovudin Mylan** beträgt 1 Tablette zweimal täglich.**Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg:**Die empfohlene Dosis für **Lamivudin/Zidovudin Mylan** zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend.**Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg:**Die empfohlene Dosis für **Lamivudin/Zidovudin Mylan** zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich.

Das Dosisschema für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 14 - 30 kg basiert hauptsächlich auf einer pharmakokinetischen Modellierung und wird durch Daten aus klinischen Studien, in denen die Komponenten Lamivudin und Zidovudin einzeln angewendet wurden, gestützt. Da es zu einer erhöhten Zidovudin-Exposition kommen kann, muss eine engmaschige Sicherheitsüberwachung bei diesen Patienten gewährleistet sein. Falls eine gastrointestinale Unverträglichkeit bei Patienten mit einem Körpergewicht von 21 - 30 kg auftreten sollte, kann ein alternatives Dosierungsschema von einer halben Tablette dreimal täglich gegeben werden, um damit die Verträglichkeit möglicherweise zu verbessern.

Lamivudin/Zidovudin Mylan Tabletten sollen nicht bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg angewendet werden, da die Dosierung nicht entsprechend dem Gewicht des Kindes angepasst werden kann. Diese Patienten sollten Lamivudin und Zidovudin als getrennte Formulierungen einnehmen entsprechend den Dosierungsempfehlungen für diese Arzneimittel. Für diese Patienten sowie für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, stehen Lamivudin und Zidovudin in Form von Lösungen zum Einnehmen zur Verfügung.Wenn ein Abbruch der Behandlung mit einem der Wirkstoffe von **Lamivudin/Zidovudin Mylan** oder eine Dosisreduzierung notwendig ist, sind Lamivudin- und Zidovudin-Monopräparate als Tabletten/Kapseln und Lösung zum Einnehmen erhältlich.**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:**Die Lamivudin- und Zidovudinspiegel sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht. Da bei diesen Patienten eine Dosisanpassung notwendig sein kann, wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 50 ml/min) die Anwendung von Lamivudin- und Zidovudin-haltigen Monopräparaten empfohlen. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

Begrenzte Daten über Patienten mit Leberzirrhose deuten darauf hin, dass der Wirkstoff Zidovudin infolge der verringerten Glucuronidierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren kann. Daten von Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktions-

störung nicht signifikant verändert wird. Da jedoch eine Anpassung der Zidovudin-Dosis erforderlich sein kann, wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die Anwendung von Lamivudin- und Zidovudin-haltigen Monopräparaten empfohlen. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.

Dosisanpassung bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen:Wenn der Hämoglobinspiegel auf unter 9 g/dl bzw. 5,59 mmol/l oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf unter $1,0 \times 10^9/l$ fällt, kann eine Reduzierung der Zidovudin-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Da eine derartige Reduzierung der Dosis mit **Lamivudin/Zidovudin Mylan** nicht möglich ist, sind in diesen Fällen Zidovudin- und Lamivudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.**Dosierung bei älteren Patienten:**

Hierzu liegen keine spezifischen Daten vor. Wegen altersbedingter Veränderungen wie z. B. die Einschränkung der Nierenfunktion oder Änderungen hämatologischer Parameter ist bei diesen Patienten jedoch besondere Vorsicht geboten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Da Zidovudin bei Patienten mit einer abnorm niedrigen Anzahl neutrophiler Granulozyten ($< 0,75 \times 10^9/l$) oder mit abnorm niedrigen Hämoglobinspiegeln ($< 7,5$ g/dl oder 4,65 mmol/l) kontraindiziert ist, darf **Lamivudin/Zidovudin Mylan** bei diesen Patienten ebenfalls nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für die beiden Arzneistoffe Lamivudin und Zidovudin von Bedeutung sind, wurden in diesen Abschnitt aufgenommen. Es gibt keine zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise, die für das Kombinationsprodukt **Lamivudin/Zidovudin Mylan** relevant sind.

Es wird empfohlen, in den Fällen, in denen eine Dosisanpassung erforderlich ist, Lamivudin- bzw. Zidovudin-haltige Monopräparate anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). In diesen Fällen sollte der Arzt auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.

Die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Opportunistische Infektionen:

Patienten, die **Lamivudin/Zidovudin Mylan** oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollen sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Infektionen besitzen, bleiben.

Übertragung von HIV:

Die Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Therapien einschließlich der Behandlung mit **Lamivudin/Zidovudin Mylan** das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut nicht herabsetzen. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen sollen daher weiterhin angewandt werden.

Hämatologische Nebenwirkungen:

Bei Patienten, die Zidovudin erhalten, ist mit dem Auftreten von Anämie, Neutropenie und Leukopenie (normalerweise auf die Neutropenie folgend) zu rechnen. Diese treten vermehrt bei hohen Zidovudin-Dosierungen (1200 - 1500 mg/Tag) auf und bei Patienten, deren Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert ist, vor allem bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung. Die hämatologischen Parameter sollen daher bei Patienten, die **Lamivudin/Zidovudin Mylan** erhalten, sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3). Diese Nebenwirkungen treten gewöhnlich nicht eher als 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Es wird für Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer HIV-Erkrankung generell empfohlen, innerhalb der ersten drei Monate der Therapie mindestens alle 2 Wochen und anschließend mindestens einmal monatlich eine Blutuntersuchung durchzuführen.

Bei Patienten im Anfangsstadium der HIV-Erkrankung sind hämatologische Nebenwirkungen selten. Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten können die Blutuntersuchungen in größeren Zeitabständen, z. B. alle 1 bis 3 Monate durchgeführt werden. Zusätzlich kann beim Auftreten schwerer Anämien oder einer Verringerung der Knochenmarkreserve während der Behandlung mit **Lamivudin/Zidovudin Mylan** oder bei Patienten, die vor der Behandlung eine Beeinträchtigung des Knochenmarks aufwiesen (z. B. Hämoglobin < 9 g/dl [5,59 mmol/l] oder Neutrophilenzahl < 1,0 × 10⁹/l), eine Dosisanpassung für Zidovudin erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Da eine derartige Dosisreduzierung mit **Lamivudin/Zidovudin Mylan** nicht möglich ist, sind

Zidovudin- und Lamivudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.

Pankreatitis:

Selten traten Fälle von Pankreatitis bei Patienten unter Lamivudin- und Zidovudinbehandlung auf. Obgleich nicht geklärt ist, ob diese Fälle im Zusammenhang mit der antiviralen Behandlung standen oder ob sie ein Ergebnis der Grunderkrankung waren, soll die Behandlung mit **Lamivudin/Zidovudin Mylan** sofort abgebrochen werden, wenn klinische Anzeichen oder Symptome oder auch Abweichungen der Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Laktatazidose:

Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifische Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte beim Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminase-Spiegeln abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Nukleosidanaloga bei jedem Patienten (vor allem bei adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen engmaschig überwacht werden.

Mitochondriale Funktionsstörung:

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursa-

chen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Lipodystrophie:

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z. B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren

**Mylan dura****Lamivudin/Zidovudin Mylan Filmtabletten**

klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (früher als *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie bekannt). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Lebererkrankungen:

Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Zeffix® zur Verfügung.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Zidovudin wurde bei Patienten mit bestehenden signifikanten Leberstörungen nicht belegt.

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Therapie von Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Wenn *Lamivudin/Zidovudin Mylan* bei Patienten mit zusätzlicher Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker während der darauf folgenden 4 Monate empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit einer Hepatitis-C-Virus-Koinfektion:

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Lamivudin/Zidovudin Mylan sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Lamivudin oder Emtricitabin enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da *Lamivudin/Zidovudin Mylan* Lamivudin und Zidovudin enthält, ist jede bisher für die einzelnen Arzneistoffe berichtete Wechselwirkung auch bei Einnahme von *Lamivudin/Zidovudin Mylan* von Bedeutung. In klinischen Studien zeigten sich keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Lamivudin und Zidovudin.

Zidovudin wird primär über UGT-Enzyme verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von UGT-Induktoren oder -Inhibitoren kann die Bioverfügbarkeit von Zidovudin beeinträchtigen. Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive Ausscheidung von Lamivudin mit dem Urin wird über organische Kationentransporter (OCT) vermittelt. Die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit OCT-Inhibitoren oder nephrotoxischen Substanzen kann die Bioverfügbarkeit von Lamivudin steigern.

Lamivudin und Zidovudin werden nicht in bedeutendem Maß über Cytochrom P₄₅₀-Enzyme (wie beispielsweise CYP 3A4, CYP 2C9 und CYP 2D6) verstoffwechselt und sind auch keine Induktoren oder Inhibitoren dieses Enzymsystems. Das Potenzial für Wechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern, nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern und anderen Arzneimitteln, die über die Hauptenzyme des P₄₅₀-Systems verstoffwechselt werden, ist daher gering.

Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt. Die unten stehende Liste ist nicht vollständig, aber repräsentativ für die untersuchten Substanzklassen.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4 und 5.

Über eine Exazerbation einer Ribavirin-induzierten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil eines HIV-Therapieschemas war. Der genaue Mechanismus dafür ist noch ungeklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Anämierisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Zidovudin bereits in einem antiretroviralen Kombinationsschema verwendet wird, sollte sein Austausch in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit bekannter Zidovudin-induzierter Anämie in der Vorgeschichte.

Das Risiko von Nebenwirkungen durch Zidovudin kann erhöht sein, wenn gleichzeitig potenziell nephrotoxische oder knochenmarkschädigende Mittel, insbesondere in einer Akuttherapie, angewendet werden. Dazu gehören u. a. systemisch angewendetes Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimoxazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit *Lamivudin/Zidovudin Mylan* und einem dieser Arzneimittel erforderlich ist, sollten die Nierenfunktion und die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht werden und, falls nötig, die Dosierungen eines oder mehrerer Arzneimittel verringert werden.

Begrenzte Daten aus klinischen Studien geben keinen Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Zidovudin mit Co-trimoxazol (siehe oben im Abschnitt Wechselwirkungen mit Lamivudin die für Co-trimoxazol relevante Information), Pentamidin als Aerosol, Pyrimethamin und Aciclovir in für die Prophylaxe verwendeten Dosierungen.

4.6 Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft:

Im Allgemeinen sollten bei der Entscheidung, eine antiretrovirale Substanz zur Behandlung einer HIV-Infektion bei schwangeren Frauen anzuwenden und so das Risiko für die vertikale HIV-Übertragung auf das Ungeborene zu senken, sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien mit Schwangeren erhobene Daten berücksichtigt werden. Im vorliegenden Fall sank durch die alleinige Anwendung von Zidovudin bei Schwangeren und die nachfolgende Behandlung ihrer Neugeborenen die Rate der maternofetalen HIV-Übertragung. Eine große Datenmenge zu Schwangeren, die Lamivudin oder Zidovudin eingenommen hatten, zeigt keine Missbildungen (jeweils mehr als 3000 Schwangerschaften mit Exposition im 1. Trimenon und davon

Tabelle 1: Liste der Wechselwirkungen

Substanzen nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Antiretrovirale Arzneimittel		
Didanosin/Lamivudin	Nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Didanosin/Zidovudin	Nicht untersucht.	
Stavudin/Lamivudin	Nicht untersucht.	Kombination nicht empfohlen.
Stavudin/Zidovudin	In-vitro-Antagonisierung der anti-HIV-Aktivität zwischen Stavudin und Zidovudin könnte die Wirksamkeit beider Substanzen mindern.	
Antinfektiva		
Atovaquon/Lamivudin	Nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten vorliegen, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt.
Atovaquon/Zidovudin (750 mg 2x täglich zu einer Mahlzeit/ 200 mg 3x täglich)	Zidovudin-AUC ↑33% Atovaquon-AUC ↔	
Clarithromycin/Lamivudin	Nicht untersucht.	Getrennte Anwendung von Lamivudin/Zidovudin Mylan und Clarithromycin mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden.
Clarithromycin/Zidovudin (500 mg 2x täglich/ 100 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin-AUC ↓12%	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/800 mg 1x täglich für 5 Tage/ 300 mg Einmaldosis)	Lamivudin: AUC ↑40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (OCT-Hemmung)	Eine Anpassung der Lamivudin/Zidovudin Mylan -Dosis ist nur bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei notwendiger gleichzeitiger Anwendung mit Cotrimoxazol sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Hohe Dosen von Trimethoprim/ Sulfamethoxazol zur Behandlung von Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) und Toxoplasmose wurden nicht untersucht und sollten vermieden werden.
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Zidovudin	Nicht untersucht.	
Antimykotika		
Fluconazol/Lamivudin	Nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten vorliegen, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Zeichen einer Zidovudintoxizität (siehe Abschnitt 4.8).
Fluconazol/Zidovudin (400 mg 1x täglich /200 mg 3x täglich)	Zidovudin-AUC ↑74% (UGT-Hemmung)	
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Lamivudin	Nicht untersucht.	Daten reichen nicht aus, um eine Dosisanpassung zu empfehlen.
Rifampicin/Zidovudin (600 mg 1x täglich/200 mg 3x täglich)	Zidovudin-AUC ↓48% (UGT-Induktion)	
Antikonvulsiva		
Phenobarbital/Lamivudin	Nicht untersucht.	Daten reichen nicht aus, um eine Dosisanpassung zu empfehlen.
Phenobarbital/Zidovudin	Nicht untersucht. Mögliche leichte Abnahme der Plasmakonzentration von Zidovudin durch UGT-Induktion.	
Phenytoin/Lamivudin	Nicht untersucht.	Überwachung der Phenytoinkonzentration
Phenytoin/Zidovudin	Phenytoin-AUC ↑	
Valproinsäure/Lamivudin	Nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten vorliegen, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Zeichen einer Zidovudintoxizität (siehe Abschnitt 4.8).
Valproinsäure/Zidovudin (250 mg oder 500 mg 3x täglich/ 100 mg 3x täglich)	Zidovudin-AUC ↑80% (UGT-Hemmung)	
Antihistaminika (Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten)		
Ranitidin/Lamivudin	Nicht untersucht. Klinisch signifikante Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich. Ranitidin wird nur zum Teil über das renale OCT-System eliminiert.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ranitidin/Zidovudin	Nicht untersucht.	



Fortsetzung von Tabelle 1: Liste der Wechselwirkungen

Substanzen nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Cimetidin/Lamivudin	Nicht untersucht. Klinisch signifikante Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich. Cimetidin wird nur zum Teil über das renale OCT-System eliminiert.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Cimetidin/Zidovudin	Nicht untersucht.	
Opiode		
Methadon/Lamivudin	Nicht untersucht.	Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt. Überwachung auf Zeichen einer Zidovudintoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Anpassung der Methadon-Dosis wahrscheinlich nicht erforderlich; gelegentlich kann eine Neueinstellung der Dosis notwendig sein.
Methadon/Zidovudin (30 - 90 mg 1x täglich/200 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin-AUC ↑43% Methadon-AUC ↔	
Urikosurika		
Probenecid/Lamivudin	Nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten vorliegen, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Zeichen einer Zidovudintoxizität (siehe Abschnitt 4.8).
Probenecid/Zidovudin (500 mg 4x täglich/2 mg/kg 3x täglich)	Zidovudin-AUC ↑106% (UGT-Hemmung)	

Abkürzungen: ↑ = Zunahme; ↓ = Abnahme; ↔ = keine signifikante Veränderung; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} = maximale Konzentration; CL/F = apparente orale Clearance

mehr als 2000 Schwangerschaften mit Behandlung mit Lamivudin und Zidovudin). Gestützt auf die bereits erwähnte große Datenmenge sind Missbildungen beim Menschen unwahrscheinlich.

Die Wirkstoffe von **Lamivudin/Zidovudin Mylan** können die zelluläre DNA-Replikation hemmen und Zidovudin hat sich in einer tierexperimentellen Studie als transplazentares Karzinogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

Bei Patientinnen mit gleichzeitig bestehender Hepatitis, die mit Lamivudin-haltigen Arzneimitteln wie **Lamivudin/Zidovudin Mylan** behandelt und anschließend schwanger werden, ist daran zu denken, dass die Hepatitis nach Absetzen von Lamivudin wieder auftreten kann.

Mitochondriale Funktionsstörungen: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit:

Sowohl Lamivudin als auch Zidovudin gehen beim Menschen in ähnlichen Konzentrationen, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Es wird allgemein empfohlen, dass HIV-infizierte

Frauen unter gar keinen Umständen ihre Kinder stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität:

In tierexperimentellen Studien an männlichen und weiblichen Ratten kam es weder unter Zidovudin noch unter Lamivudin zu Anzeichen einer eingeschränkten Fertilität. Es stehen keine Daten zum Einfluss von Lamivudin oder Zidovudin auf die Fertilität bei Frauen zur Verfügung. Bei Männern wird die Zahl der Spermien, ihre Morphologie und Motilität durch Zidovudin nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Lamivudin und Zidovudin allein oder in Kombination berichtet. Bei vielen Symptomen ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Lamivudin, Zidovudin oder einem anderen zur HIV-Therapie angewendeten Arzneimittel stehen oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Da **Lamivudin/Zidovudin Mylan** Lamivudin und Zidovudin enthält, können Nebenwirkungen in der Art und Schwere,

wie sie bei den beiden einzelnen Stoffen auftreten, erwartet werden. Es gibt keinen Hinweis auf eine verstärkte Toxizität als Folge der gleichzeitigen Einnahme beider Arzneistoffe.

Im Zusammenhang mit der Gabe von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und facialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralem Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettsammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechsellanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Lamivudin:

Die folgenden Terminologien wurden verwendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren. Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>Gelegentlich:</i>	Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
<i>Sehr selten:</i>	Erythroblastopenie

Erkrankungen des Nervensystems

<i>Häufig:</i>	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
<i>Sehr selten:</i>	periphere Neuropathien (oder Parästhesien)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

<i>Häufig:</i>	Husten, nasale Symptome
----------------	-------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Häufig:</i>	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall
<i>Selten:</i>	Pankreatitis, Anstieg der Serumamylase

Leber- und Gallenerkrankungen

<i>Gelegentlich:</i>	vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT)
<i>Selten:</i>	Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

<i>Häufig:</i>	Hautausschlag, Alopezie
<i>Selten:</i>	Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	Arthralgie, Muskelbeschwerden
<i>Selten:</i>	Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Häufig:</i>	Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber
----------------	-------------------------------

Zidovudin:

Das Nebenwirkungsprofil ist bei Jugendlichen und Erwachsenen ähnlich. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören Anämie (bei der Bluttransfusionen erforderlich sein können), Neutropenie und Leukopenie. Diese Blutbildveränderungen traten vermehrt bei hohen Dosierungen (1200 - 1500 mg/Tag) auf sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (besonders, wenn die Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert war) und insbesondere bei CD4-Zellwerten von unter 100/mm³ (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenien sind häufiger bei bestehender verminderter Neutrophilen-Konzentration oder Anämie und bei bestehenden niedrigen Vitamin-B₁₂-Werten zu Beginn der Zidovudin-Therapie.

Die folgenden Terminologien wurden verwendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren. Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>Häufig:</i>	Anämie, Neutropenie und Leukopenie
<i>Gelegentlich:</i>	Thrombozytopenie und Panzytopenie (mit Knochenmarkhypoplasie)
<i>Selten:</i>	Erythroblastopenie
<i>Sehr selten:</i>	aplastische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

<i>Selten:</i>	Laktatazidose bei fehlender Hypoxämie, Anorexie
----------------	---

Psychiatrische Erkrankungen

<i>Selten:</i>	Angst und Depression
----------------	----------------------

Erkrankungen des Nervensystems

<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen
<i>Häufig:</i>	Schwindel
<i>Selten:</i>	Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Konvulsionen

Herzkrankungen

<i>Selten:</i>	Kardiomyopathie
----------------	-----------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

<i>Gelegentlich:</i>	Dyspnoe
<i>Selten:</i>	Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Sehr häufig:</i>	Übelkeit
<i>Häufig:</i>	Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall
<i>Gelegentlich:</i>	Flatulenz
<i>Selten:</i>	Pigmentierung der Mundschleimhaut, Geschmacksstörungen und Dyspepsie, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin im Blut
<i>Selten:</i>	Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

<i>Gelegentlich:</i>	Exanthem und Juckreiz
<i>Selten:</i>	Pigmentierung der Nägel und der Haut, Nesselsucht und Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	Myalgie
<i>Gelegentlich:</i>	Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

<i>Selten:</i>	häufiges Wasserlassen
----------------	-----------------------

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

<i>Selten:</i>	Gynäkomastie
----------------	--------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Häufig:</i>	Unwohlsein
<i>Gelegentlich:</i>	Fieber, allgemeines Schmerzgefühl und Asthenie
<i>Selten:</i>	Schüttelfrost, Brustschmerzen und ein grippeähnliches Syndrom

Die vorliegenden Daten aus Placebo-kontrollierten und offenen Studien zeigen, dass die Inzidenz von Übelkeit und anderen der oben genannten häufig berichteten klinischen Erscheinungen durchwegs während der ersten Wochen der Therapie mit Zidovudin abnimmt.

**Mylan dura****Lamivudin/Zidovudin Mylan Filmtabletten**

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von *Lamivudin/Zidovudin Mylan* sind begrenzt.

Symptome:

Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin oder Zidovudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer den im Abschnitt Nebenwirkungen beschriebenen festgestellt. Über Todesfälle wurde nicht berichtet. Alle Patienten erholten sich.

Behandlung:

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie zu verabreichen. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Hämodialyse und Peritonealdialyse scheinen nur einen begrenzten Effekt auf die Elimination von Zidovudin zu haben, beschleunigen aber die Elimination des Glucuronidmetaboliten. Für weitere detaillierte Informationen sollte der Arzt auf die Fachinformationen zu Lamivudin und Zidovudin zurückgreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virostatika zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen
ATC-Code: J05AR01

Lamivudin und Zidovudin sind Nukleosidanaloga, die Aktivität gegen HIV aufweisen. Lamivudin weist zusätzlich eine Aktivität gegen Hepatitis-B-Virus (HBV) auf. Beide Arzneimittel werden intrazellulär zu ihren aktiven Metaboliten Lamivudin-5'-Triphosphat (TP) bzw. Zidovudin-5'-TP metabolisiert. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einem Kettenabbruch bei der reversen Transkription des Virus. Lamivudin-5'-Triphosphat und Zidovudin-5'-Triphosphat sind *in vitro* selektive Inhibitoren der HIV-1- und HIV-2-Replikation. Lamivudin ist auch aktiv gegen Zidovudin-resistente HIV-Isolate. In Kombination mit Zidovudin zeigt Lamivudin in Zellkulturen eine synergistische anti-HIV-Aktivität gegen klinische Isolate.

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-

infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen *in vitro* eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Zidovudin-resistente Virusisolate Zidovudin-empfindlich werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen bleibt jedoch ungeklärt.

In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTI zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.

Eine durch die M184V-RT-Mutation bedingte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren, wenn diese lediglich die M184V-Mutation enthalten. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine weniger als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin und Zalcitabin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die *In-vitro*-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.

Lamivudin weist *in vitro* eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierten Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie einer Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf. Die Resistenz gegenüber Thymidinanaloga (zu denen Zidovudin gehört) ist gut beschrieben und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu 6 spezifischen Mutationen der reversen Transkriptase des HIV

an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht. Die Viren erwerben eine phänotypische Resistenz gegenüber Thymidinanaloga durch Kombination der Mutationen an Codon 41 und 215 oder durch Akkumulation von mindestens 4 der 6 genannten Mutationen. Diese thymidinanalogen Mutationen allein verursachen keine hochgradige Kreuzresistenz gegen eines der anderen Nukleoside und ermöglichen so die nachfolgende Anwendung eines anderen zugelassenen Reverse-Transkriptase-Hemmers.

Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber Zidovudin und allen anderen zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der reversen Transkriptase des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von 6 zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Resistenz gegen mehrere Nukleoside führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt.

Klinische Erfahrung

In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.

Lamivudin und Zidovudin finden breite Anwendung als Bestandteil antiretroviraler Kombinationen mit Wirkstoffen der gleichen Klasse (NRTI) oder anderer Klassen (Proteasehemmern, nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer).

Eine Lamivudin-haltige antiretrovirale Mehrfachtherapie hat sich bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit Viren mit M184V-Mutation als wirksam erwiesen.

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten Lamivudin plus Zidovudin das Auftreten von Zidovudin-resistenten Isolaten verzögert. Patienten, die Lamivudin und Zidovudin mit oder ohne weitere zusätzliche antiretrovirale Begleittherapien erhalten und bei denen die M184V-Mutante bereits aufgetreten ist, erfahren zusätzlich eine Verzögerung im Auftreten von Mutationen, die Resistenz gegen Zidovudin und Stavudin (Thymidin-Analoga-Mutationen; TAM) verleihen.

Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV *in vitro* gegen Lamivudin und Zidovudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin und Zidovudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.

Lamivudin hat sich in einer Dosierung von einmal täglich 100 mg auch als wirksam in der Behandlung von Erwachsenen mit chronischer HBV-Infektion erwiesen (Einzelheiten zu den klinischen Studien, siehe Fachinformation zu Zeffix®). Zur Behandlung der HIV-Infektion werden jedoch Tagesdosen von 300 mg Lamivudin (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) benötigt.

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei HIV infizierten Patienten, die zusätzlich mit HBV infiziert sind, wurde nicht speziell untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin und Zidovudin werden gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 - 85 % für Lamivudin und 60 - 70 % für Zidovudin.

In einer Bioäquivalenzstudie wurde Combivir® (Lamivudin/Zidovudin Marktführer) mit der Kombination aus Lamivudin 150 mg Tabletten und Zidovudin 300 mg Tabletten verglichen. Auch der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption wurden untersucht. Es zeigte sich, dass Combivir® (Lamivudin/Zidovudin Marktführer) bei nüchternen Probanden bioäquivalent zu Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg, die als Monopräparate in Kombination angewendet wurden, war.

Nach einmaliger Einnahme von Combivir® (Lamivudin/Zidovudin Marktführer) durch gesunde Probanden betragen die mittleren C_{max} -Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin und Zidovudin 1,6 µg/ml (32 %) bzw. 2,0 µg/ml (40 %), die entsprechenden AUC-Werte betragen 6,1 µg h/ml (20 %) und 2,4 µg h/ml (29 %). Die medianen t_{max} -Werte für Lamivudin und Zidovudin betragen 0,75 (0,50 - 2,00) Stunden bzw. 0,50 (0,25 - 2,00) Stunden. Das Ausmaß der Lamivudin- und Zidovudin-Resorption ($AUC_{0-\infty}$) und die geschätzten Halbwertszeiten nach Anwendung von Combivir® (Lamivudin/Zidovudin Marktführer) mit der Nahrung waren verglichen zu der bei nüchternen Probanden ähnlich, auch wenn die Resorptionsraten (C_{max} , t_{max}) verzögert waren. Basierend auf diesen Daten kann **Lamivudin/Zidovudin Mylan** sowohl zusammen mit als auch unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung auch nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin bzw. Zidovudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 1,3 l/kg bzw. 1,6 l/kg beträgt. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über den therapeutischen Dosierungsbereich und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaalbumin (< 36 % an Serumalbumin in *In-vitro*-Studien). Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin beträgt 34 % bis 38 %. Wechselwirkungen durch eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung werden für **Lamivudin/Zidovudin Mylan** nicht erwartet.

Die Daten zeigen, dass Lamivudin und Zidovudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar sind. Das durchschnittliche Verhältnis von Cerebrospinalflüssigkeit zur Serum-Lamivudin- bzw. Zidovudin-Konzentration betrug 2 - 4 Stunden nach der oralen Anwendung ca. 0,12 bzw. 0,5. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Metabolisierung

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird in unveränderter Form vor allem renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 - 10 %) und der niedrigen Plasmaproteinbindung gering.

Der Hauptmetabolit von Zidovudin sowohl im Plasma als auch im Urin ist das 5'-Glucuronid. 50 - 80 % der angewendeten Dosis werden als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. 3'-Amino-3'-Desoxythymidin (AMT) wurde als weiterer Metabolit von Zidovudin nach intravenöser Verabreichung identifiziert.

Elimination

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 5 bis 7 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance über das

kationische Transportsystem stark überwiegt (> 70 %). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Elimination von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinflusst wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance \leq 50 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nach intravenöser Gabe von Zidovudin wurde eine mittlere terminale Plasma-Halbwertszeit von ca. 1,1 Stunden gemessen. Die mittlere totale Clearance betrug 1,6 l/h/kg, die renale Clearance von Zidovudin wird auf 0,34 l/h/kg geschätzt, was auf glomeruläre Filtration und aktive renale Ausscheidung über die Nieren hindeutet. Die Zidovudinspiegel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung erhöht.

Pharmakokinetik bei Kindern

Das pharmakokinetische Profil von Zidovudin bei Kindern mit einem Alter von über 5 - 6 Monaten ist ähnlich dem von Erwachsenen. Zidovudin wird aus dem Darm gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit lag bei Erwachsenen und Kindern in allen geprüften Dosisstufen bei 60 - 74 %, im Mittel bei 65 %. Die $C_{ss,max}$ -Werte betragen 4,45 µM (1,19 µg/ml) nach einer Dosis von 120 mg Zidovudin (in Lösung)/m² Körperoberfläche und 7,7 µM (2,06 µg/ml) nach 180 mg/m² Körperoberfläche. Dosierungen von 180 mg/m² viermal am Tag bei Kindern führten zu einer ähnlichen systemischen Exposition (AUC über 24 Stunden von 40,0 h·µM oder 10,7 h·µg/ml) wie Dosierungen von 200 mg sechsmal am Tag bei Erwachsenen (40,7 h·µM oder 10,9 h·µg/ml).

Bei sechs HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 13 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Zidovudin im Plasma nach Gabe von 120 mg/m² Zidovudin dreimal täglich und nochmals nach Wechsel auf 180 mg/m² zweimal täglich geprüft. Die systemische Exposition (AUC/Tag bzw. C_{max}) im Plasma war nach Gabe des zweimal täglichen Schemas vergleichbar der nach Gabe der gesamten Tagesdosis verteilt auf 3 Einzelgaben [Bergshoeff, 2004].

Im Allgemeinen ist die Pharmakokinetik von Lamivudin bei pädiatrischen Patienten der bei Erwachsenen vergleichbar. Jedoch war die absolute Bioverfügbarkeit (ungefähr 55-65 %) bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verringert. Zusätzlich war die systemische Clearance bei jüngeren Patienten höher und verringerte sich mit dem Lebensalter, bis um das 12. Lebensjahr herum die Erwachsenenwerte erreicht wurden. Auf Grund dieser Unterschiede beträgt die empfohlene Dosis für Lamivudin bei Kindern (ab einem Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von weniger als

**Mylan dura****Lamivudin/Zidovudin Mylan Filmtabletten**

30 kg) 4 mg/kg zweimal täglich. Bei dieser Dosis wird eine durchschnittliche AUC_{0-12} von ungefähr 3.800 bis 5.300 ng·h/ml erreicht. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Exposition bei Kindern < 6 Jahren im Vergleich zu anderen Altersgruppen um etwa 30 % reduziert sein könnte. Weitere Daten zu diesem Sachverhalt werden derzeit erwartet. Die gegenwärtig verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass Lamivudin in dieser Altersgruppe weniger wirksam sein könnte.

Pharmakokinetik bei Schwangeren

Die Pharmakokinetik von Lamivudin und Zidovudin war ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Klinisch relevante Wirkungen von Lamivudin und Zidovudin in Kombination sind Anämie, Neutropenie und Leukopenie.

Mutagenität und Kanzerogenität

Weder Lamivudin noch Zidovudin wirken in Bakterientests mutagen, hemmen aber mit anderen Nukleosidanaloga die zelluläre DNA-Replikation bei *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test.

Lamivudin zeigte in *In-vivo*-Studien mit Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 - 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Zidovudin zeigte nach mehrfacher oraler Verabreichung im Mikrokerntest an Mäusen klastogene Wirkungen. Bei einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von AIDS-Patienten, die Zidovudin erhielten, wurde eine erhöhte Anzahl von Chromosomenbrüchen beobachtet.

Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnehmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen mit Zidovudin behandelten Müttern inkorporiert. In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Das karzinogene Potenzial einer Kombination aus Lamivudin und Zidovudin wurde nicht untersucht.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potenzial.

In Studien zur Karzinogenität mit Zidovudin nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten wurden spät auftretende vaginale Epitheltumore beobachtet. In einer später durchgeführten Studie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass die Vaginaltumore das Ergebnis der lang andauernden lokalen Einwirkung des hochkonzentrierten, unmetabolisierten Zidovudins im Urin auf das vaginale Epithel der Nager ist. Unabhängig vom Geschlecht oder der Spezies wurden keine weiteren auf Zidovudin zurückzuführenden Tumore beobachtet.

Zusätzlich wurden zwei transplazentare Karzinogenitätsstudien an Mäusen durchgeführt. In einer Studie, die vom National Cancer Institute der USA durchgeführt wurde, wurde Zidovudin in den maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde ein Anstieg der Tumorraten in der Lunge, der Leber und im weiblichen Genitaltrakt der Nachkommenschaft, die der höchsten Dosierung (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt war, festgestellt.

In einer zweiten Studie wurde Zidovudin 24 Monate lang in Dosen bis zu 40 mg/kg an Mäuse verabreicht, wobei die Verabreichung am 10. Schwangerschaftstag begann. Die durch die Behandlung bedingten Befunde waren auf spät auftretende vaginale Epitheltumore begrenzt. Diese wurden in einer ähnlichen Rate und zu einem ähnlichen Zeitpunkt beobachtet, wie in der oralen Standardstudie zur Karzinogenität. Die zweite Studie lieferte daher keinen Beweis, dass Zidovudin als ein transplazentares Karzinogen wirkt.

Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Die Daten lassen jedoch darauf schließen, dass das karzinogene Risiko für den Menschen durch den potentiellen klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität führte Lamivudin bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird, zu einer Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten selbst bei sehr hoher systemischer Exposition. Zidovudin zeigte bei beiden Tierspezies eine ähnliche Wirkung aber nur bei sehr hoher systemischer Exposition. Lamivudin wirkte in Studien am Tier nicht teratogen.

Maternaltoxische Dosen von Zidovudin führten bei Ratten während der Organogenese zu einer erhöhten Rate von Missbildungen bei den Feten. Bei niedrigeren Dosen wurden hingegen keine Hinweise auf fetale Missbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Natriumstärkeglykolat
Magnesiumstearat (E 572)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVdC-PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Lamivudin/Zidovudin Mylan ist erhältlich in Packungen mit: 60 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

82310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014