



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Lazid

150 mg/300 mg filmtabletta

(lamivudin/zidovudin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mensana Pharma Ltd.

Kelt: 2014. február 11.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag	
II.2.1 Lamivudin	12
II.2.2 Zidovudin	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	21
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	
V.1.1 Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek	21
V.1.2 Farmakovigilancia rendszer	21
V.1.3 Kockázatkezelési terv	21
V.1.4 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)	42
V.1.5 Osztályozás	42
V.2 Alkalmazási előírás	42
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	42
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd.

A készítmény hatóanyagai a lamivudin és zidovudin (150 mg lamivudin, illetve 300 mg zidovudin filmtablettánként).

Egyéb összetevők:

- *tablettamag*: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát (A típusú), magnézium-sztearát;
- *filmbevonat*: titán-dioxid (E171), hipromellóz, makrogol 400, poliszorbát 80).

Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkas alakú, domború felületű, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „I” jelzéssel, másik oldalán mélynyomású „115” jelzéssel ellátva.

A filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

Csomagolás: a kiszerelés nagyságától függően fehér, átlátszatlan PVC/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban, dobozban vagy fehér, átlátszatlan műanyag tartályban, fehér, átlátszatlan, bordázott műanyag gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva, tetején a felbontást segítő illusztrációval, dobozban, vagy fehér, átlátszatlan műanyag tartályban, fehér, átlátszatlan, bordázott, csavaros műanyag zárókupakkal ellátva, dobozban.

A Lazid 150 mg/300 mg filmtablettát a HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Két hatóanyagot tartalmaz: lamivudint és zidovudint. Mindkettő az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyeket nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k) neveznek.

A Lazid nem gyógyítja meg teljesen a HIV-fertőzést: csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusráta mértékét az Ön szervezetében. Ezen kívül növeli a CD4 sejtszámot a vérében. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Lazid-kezelésre nem mindenki reagál egyformán.

Tudnivalók a Lazid szedése előtt

Ne szedje a Lazid-ot

- aki allergiás a lamivudinra vagy a zidovudinra vagy a gyógyszer bármely más egyéb összetevőjére,

- akinek nagyon alacsony a vörösvértestszáma (vérszegénység), vagy nagyon alacsony a fehérvérsejtszáma (neutropénia).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Lazid-ot szednek, vagy más kombinált HIV-kezelést kapnak, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata:

- aki valaha májbetegségben szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Lazid szedését, amíg orvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- aki vesebetegségben szenved,
- aki kifejezetten túlsúlyos (főleg akkor, ha nő),
- ha cukorbeteg és inzulint kap.

Mások védelme

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). A Lazid-kezelés folytatása nem akadályozza meg, hogy a HIV-fertőzést másoknak továbbadják.

A HIV-fertőzés átadása megakadályozásának érdekében:

- gumióvszert kell használni orális szex vagy behatolással járó szexuális együttlét során;
- nem szabad kockáztatni a fertőzés vérrel történő átvitelét – például nem használható másokkal közös injekciós tű.

Egyéb gyógyszerek és a Lazid

Ne felejtse el megemlíteni orvosának vagy gyógyszerészének, aki a Lazid mellett új gyógyszert kezd el szedni.

A következő gyógyszerek nem alkalmazhatók Lazid-dal együtt:

- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket a HIV- vagy a hepatitisz B-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- emtricitabin, amelyet a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- sztavudin vagy zalcitabin, amelyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- ribavirin vagy injekcióban alkalmazott ganciklovir, amelyeket vírusfertőzések kezelésére alkalmaznak,
- nagy adagban a ko-trimoxazol, ez egy antibiotikum.

Egyes gyógyszerek nagyobb valószínűséggel okoznak mellékhatást, vagy súlyosbítják a már meglévő mellékhatásokat. Ilyenek az alábbiak:

- nátrium-valproát, amelyet epilepszia kezelésére alkalmaznak,
- interferon, amelyet vírusfertőzések kezelésére alkalmaznak,
- pirimetamin, amelyet malária és egyéb parazita-fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- dapszon, amelyet tüdőgyulladás megelőzésére és bőrfertőzések kezelésére alkalmaznak,
- flukonazol vagy flucitozin, amelyeket gombás fertőzések, pl. kandida kezelésére alkalmaznak,

- pentamidin vagy atovakon, amelyeket parazita-fertőzések, pl. PCP (Pneumocystis Carinii pneumonia, azaz a tüdőgyulladás egy speciális formája) kezelésére alkalmaznak,
- amfotericin vagy ko-trimoxazol, amelyeket gombás és bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- probenecid, amelyet köszvény és más hasonló állapotok kezelésére alkalmaznak, a nagyobb hatékonyság érdekében egyes antibiotikumokkal együtt adva,
- metadon, amelyet a heroin helyettesítésére alkalmaznak,
- vinkrisztin, vinblasztin vagy doxorubicin, amelyeket rák kezelésére alkalmaznak.

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Lazid-dal. Ilyenek az alábbiak:

- klaritromicin, ami egy antibiotikum. Aki klaritromicint szed, az adagot két órával a Lazid bevétele előtt vagy után vegye be;
- fenitoin, amelyet epilepszia kezelésére alkalmaznak. Aki fenitoint szed, konzultáljon orvosával. Lehet, hogy az orvosnak ellenőrzés alatt kell tartania a beteget a Lazid szedése alatt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes, teherbe esik vagy teherbe szeretne esni, beszéljen orvosával a Lazid szedésének maga és gyermeke számára várható kockázatáról és előnyeiről. A Lazid és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál. Aki a Lazid szedése alatt teherbe esik, a gyermekén soron kívüli vizsgálatokat végezhetnek (amelybe a vérvizsgálat is beletartozik), hogy ellenőrizzék a magzat normális fejlődését.

Azoknál a gyermekeknél, akik édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-ket (azaz a Lazid-hoz hasonló gyógyszereket) szedett, kisebb a HIV-fertőzés kialakulásának a veszélye. Ez az előny nagyobb, mint a mellékhatások kialakulásának kockázata.

HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk, mivel a HIV-fertőzés az anyatejben átvihető a csecsemőre. Az ilyen nőbeteg, ha szoptat, vagy szoptatást tervez, haladéktalanul beszéljen orvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lazid szédülést okozhat, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberséget. Aki Lazid-ot szed, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, csak ha jól érzi magát.

Hogyan kell szedni a Lazid-ot

A Lazid filmtablettákat vízzel kell lenyelni. A Lazid étellel együtt vagy a nélkül egyaránt bevehető.

Aki nem tudja lenyelni a filmtablettákat, összetörheti és belekeverheti kevés ételbe vagy italba, és a teljes adagot azonnal vegye be.

A készítmény ajánlott adagja:

- felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők: naponta kétszer egy filmtabletta. A filmtablettákat rendszeres időközönként kell szedni, két filmtabletta bevétele között kb. 12 órát hagyva.
- gyermekek 21 kg és 30 kg közötti testtömeggel: a Lazid szokásos kezdő adagja fél ($\frac{1}{2}$) filmtabletta reggel és egy egész filmtabletta este bevéve.
gyermekek 14 kg és 21 kg közötti testtömeggel: szokásos kezdő adagja fél ($\frac{1}{2}$) filmtabletta reggel, és fél ($\frac{1}{2}$) filmtabletta este bevéve.

A 14 kg alatti testtömegű gyermekeknek a lamivudint és a zidovudint (a Lazid összetevőit) külön kell adagolni.

Mit tegyen, aki túl sok Lazid-ot vett be

Aki véletlenül túl sok Lazid-ot vett be, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Lazid-ot

Aki elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Lazid is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Lazid vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-betegség okozza. Ezért nagyon fontos, hogy a Lazid-ot szedő beteg egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.

A Lazid-dal kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl, a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):

- fejfájás,
- émelygés (hányinger).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- hányás,
- hasmenés,
- gyomorfájdalom,
- étvágytalanság,
- szédülés,
- fáradtság, levertség,
- láz,

- általános rossz közérzet,
- alvászavarok (álmatlanság),
- izomfájdalom és izompanaszok,
- ízületi fájdalom,
- köhögés,
- irritáció az orrban, orrfolyás,
- bőrkütiés,
- hajhullás (alopécia).

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia vagy leukopénia),
- a májenzimek szintjének emelkedése,
- a bilirubin (egy máj által termelt anyag) felhalmozódása a vérben, ami a bőr sárgás elszíneződését okozhatja.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- légszomj,
- bélgázosság (flatulencia),
- viszketés,
- izomgyengeség.

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatás: a véralvadásban szerepet játszó vérlemezkek számának csökkenése (trombocitopénia) vagy valamennyi vérsejtféleség számának csökkenése (pánцитopénia).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- az arc, a nyelv vagy a torok duzzanatával járó, súlyos allergiás reakció, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat,
- májbetegségek, mint pl. sárgaság, májnagyobbodás vagy zsírmáj, májgyulladás (hepatitisz), tejsavas acidózis (lásd „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. következő részt),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
- mellkasi fájdalom, szívizombetegség (kardiomiopátia),
- görcsök (*görcsrohamok*),
- levertség vagy szorongásérzés, a koncentrálókéesség romlása, álmosság,
- emésztési zavar, ízérzési zavarok,
- a köröm és a bőr elszíneződése, elszíneződések a szájnyálkahártyán,
- influenzaszerű tünetek - hidegrázás és izzadás,
- bizsergő érzés (mintha tűvel szurkálnák a bőrét),
- gyengeségérzet a végtagokban,
- az izomszövet lebomlása,
- zsibbadás,
- gyakori vizeletürítés,
- a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- az amiláz nevű enzim szintjének emelkedése,
- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (vörösvértapalázia).

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet): a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket illetve fehérvérsejteket termeljen (aplasztikus anémia).

A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai

A kombinált kezelés, mint amilyen a Lazid is, más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV kezelése során.

A régi fertőzések fellángolhatnak. Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (oportunistafertőzések). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben.

A kombinált HIV-kezelésben részesülő betegeknél, a zsíreloszlás megváltozása következtében alakváltozás fordulhat elő:

- zsír tűnhet el a lábszárról, a karról és az arcról,
- zsír halmozódhat fel a hasa körül, a melleken vagy a belső szervekben,
- zsírpúp (bőlenypúpnak is nevezik) alakulhat ki a nyak hátsó részén.

Ennek a jelenségnek az oka és az egészségre gyakorolt hosszú távú hatása jelenleg nem ismert.

A tejsavas acidózis ritka, de súlyos mellékhatás. A Lazid vagy a hozzá hasonló gyógyszerek (NRTI-k) egyes betegeknél egy tejsavas acidózisnak nevezett állapotot okoznak, májnagyobodással együtt.

A tejsavas acidózis oka a tejsav felhalmozódása a szervezetben. Ritkán jelentkezik, ha előfordul, általában a kezelés megkezdése után néhány hónappal fejlődik ki. Életveszélyes lehet, mivel hatására károsodhat a belső szervek működése. A tejsavas acidózis nagyobb valószínűséggel fejlődik ki májbetegségben szenvedőknél vagy elhízott (nagymértékben túlsúlyos) embereknél, különösen nőknél.

A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak:

- mély, szapora légzés, nehézlégzés,
- álmosság,
- zsibbadás vagy gyengeség a végtagokban,
- hányinger, hányás,
- gyomorfájdalom.

Csontrendszeri problémák léphetnek fel. Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy oszteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis tünetei:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- neheztelt mozgás.

Egyéb, vérvizsgálatokkal kimutatható hatások: a HIV kombinált kezelése következtében ugyancsak előfordulhat:

- a vér tejsavszintjének emelkedése, ami ritka esetben tejsavas acidózist okozhat,
- a cukor és zsírok (*trigliceridek* és *koleszterin*) szintjének emelkedése a vérben,
- inzulinrezisztencia (ha Ön cukorbeteg, a megfelelő vércukorszint biztosítása érdekében lehet, hogy meg kell változtatnia az inzulin adagját).

Hogyan kell a Lazid-ot tárolni

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

A HDPE tartály csomagolásban kapható kiserelési egységek a felbontást követően 3 hónapon belül felhasználandók.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. december 17-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10. cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról* szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd., Egyesült Királyság.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Lazid 150 mg/300 mg filmtablettának a hivatkozott (referens) gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a Combivir 150 mg/300 mg film-coated tablets (ViiV Healthcare UK Limited), mely Magyarországon Combivir 150mg/300mg filmtabletta néven van forgalomban.

A készítmény hatóanyagai: lamivudin és zidovudin.

A Lazid az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Lazid 150 mg/ 300 mg filmtabletta lamivudint és zidovudint tartalmaz hatóanyagként.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem jogalapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény az 1998-ban centralizált eljárás során engedélyezett Combivir 150 mg/ 300 mg filmtabletta (ViiV Healthcare UK Limited) volt.

II.2 Hatóanyag

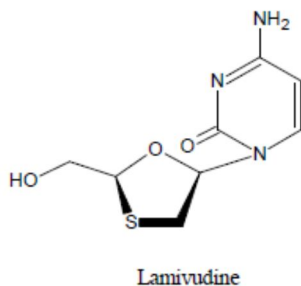
II.2.1 Lamivudin

A lamivudin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File, ASMF) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): lamivudin

Kémiai név: 4-Amino-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]pirimidin-2(1H)-on.

Szerkezet:



A lamivudin fehér vagy csaknem fehér, por, vízben oldódik, metanolban mérsékelten, etanolban kevéssé oldódik. A molekula két kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag a 2R, 5S (cisz) enantiomer.

A lamivudin polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges gyártási információkat.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz oldószer-maradékokra, a polimorfiára és részecskeméret eloszlásra.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. lamivudinra vonatkozó illetve általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 irányelvvel – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyag-gyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.2.2 Zidovudin

A zidovudin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): zidovudin

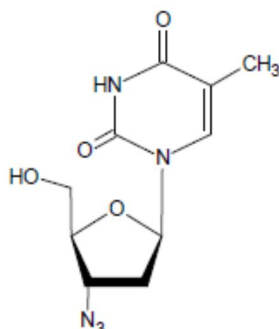
Kémiai név: 1-(3-azido-2,3-didezoxi-β-D-eritro-pentofuranozil)-5-metilpirimidin-2,4 (1H,3H)-dion.

Szerkezete: lásd a következő lapon.

A zidovudin fehér vagy barnás por, vízben mérsékelten, etanolban oldódik. A molekula három kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag a 2R,4S,5S izomer.

A hatóanyag polimorfiára hajlamos, a gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.



A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz a gyártás-specifikus oldószer-maradékokra, az egyenkénti ismeretlen szennyezőkre és újravizsgálati időre vonatkozóan.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyag-gyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.2 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény tablettamagja a következő segédanyagokat tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát (Type A), magnézium-sztearát. A filmbevonat titán-dioxidot, hipromellózt, makrogolt és poliszorbátot 80 tartalmaz.

A termék fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú, domború felületű, egyik oldalán mélynyomású „I” jelöléssel, másik oldalán mélynyomású „115” jelzéssel és mindkét oldalán törővonallal ellátott filmtabletta. A filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A gyógyszer csomagolása: fehér, átlátszatlan PVC/PVDC//Alumínium buboréksomagolás, vagy fehér, átlátszatlan HDPE tartály, fehér, átlátszatlan, bordázott PP gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva, tetején a felbontást segítő illusztrációval, vagy fehér, átlátszatlan HDPE tartály, fehér, átlátszatlan, bordázott, csavaros PP zárókupakkal ellátva.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 36 hónap lejáratú időt. A HDPE tablettatartály felbontása után a készítmény stabilitása 3 hónapig garantált. A készítmény nem igényel különleges tárolási utasítást.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kérelem jogalapja hivatkozó, generikus. Ilyen esetben saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem követelmény, ezeket irodalmi összefoglalások és a bioegyenértékűség igazolása helyettesíti.

A lamivudin és zidovudin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagok vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ez megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A lamivudin és a zidovudin a humán immunhiány vírussal (HIV) szemben hatékony nukleozid analóg. Ezen kívül a lamivudin a hepatitis B vírussal (HBV) szemben is hatásos. Mindkét gyógyszer intracellulárisan a hatásért felelős lamivudin-5'-trifoszfáttá (TP), ill. zidovudin-5'TP-vé metabolizálódik. Elsősorban a HIV reverz transzkripció láncterminátoraként fejtik ki hatásukat. A lamivudin-TP és a zidovudin-TP *in vitro* a HIV-1 és HIV-2 replikáció szelektív inhibitorai; a lamivudin hatásos a zidovudinra rezisztens klinikai HIV izolátumok esetében is. A lamivudin zidovudinnal kombinálva szinergista HIV-ellenes aktivitást fejt ki sejtkultúrákban a klinikai izolátumokkal szemben.

III.3 Farmakokinetika

A lamivudin és a zidovudin jól felszívódik a gyomor-bélcsatornából.

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt változatlan formában, a veséken keresztül ürül. A metabolikus gyógyszerinterakciók valószínűsége a kismértékű máj metabolizmus és a csekély plazmaprotein kötődés miatt kicsi.

Mind a plazmában, mind a vizeletben a zidovudin fő metabolitja az 5'-glukuronid, amely az alkalmazott adag vesén át kiürülő részének mintegy 50-80%-a. Az intravénás adagolás után megjelenő zidovudin metabolit a 3'-amino-3'-deoxitimidin (AMT).

III.4 Toxikológia

A hatóanyagokra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra.

tásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a lamivudin és a zidovudin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátságairól megfelelőek.

A Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Lazid az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott.

A beadvány a referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott. Ezért további saját klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A lamivudin és a zidovudin jól felszívódik a gyomor-bélcsatornából. Felnőttekben az orálisan alkalmazott lamivudin biohasznosulása normálisan 80-85%, a zidovudiné 60-70%. A lamivudin és a zidovudin felszívódásának mértéke (AUC_{∞}) és a felezési idő becsült értéke a lamivudin/zidovudin étellel történő bevétele után hasonló volt, mint az éhgyomorra való bevétel után, az étkezés azonban lassította a felszívódást (C_{max} , t_{max}). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a lamivudin/zidovudint étkezéssel együtt és anélkül is be lehet venni.

IV.2.2 A bioegyenértékűségi vizsgálat

A referens készítmény az 1998-ban centralizált eljárás során engedélyezett Combivir 150 mg/ 300 mg filmtabletta (ViiV Healthcare UK Limited) volt.

Szabványos kétkarú keresztezett bioekvivalencia vizsgálatot végeztek. Az önkéntesek éhgyomorra vettek be egy-egy tablettát a Lazid vizsgálati (Teszt, T), illetve a Combivir (Referens, R) készítményből. A két periódus között megfelelő kimosási idő telt el.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS-eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ;
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (T) és az originális készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintették igazoltnak,

ha AUC_t és a C_{max} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80.00 –125.00% intervallumba estek.

Az eredményeket az alábbi táblázatok mutatják be.

Lamivudin

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	Konfidencia-intervallum
AUC_t	98.04%	93.35 % - 102.97%
C_{max}	93.81%	86.19% - 102.10 %

Zidovudin

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_t	111.23%	105.96 % - 116.76%
C_{max}	102.61%	89.87% - 117.16 %

Az eredmények a vizsgálati és a referens készítmények bioegyenértékűségét igazolták.

IV.3 Farmakodinámia

A lamivudin és a zidovudin hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Az adott típusú kérelem esetében a bioegyenértékűség bizonyítása elegendő.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

I.1 IV.6 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta (Mensana Pharma Ltd.) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Combivir 150mg/300mg filmtablettával (Glaxo Group Ltd.) a Kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható, a helyettesíthetőség megállapítható a Lazid és Combivir készítmények között.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

A beadvány a lamivudin és a zidovudin orális antivirális hatóanyagok generikus készítménye.
A kért javallat: az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelése.

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. A Lazid 150 mg/300 mg filmtabletta bioegyenértékűségét a Combivir 150mg/300mg filmtablettával – ViiV Healthcare UK Limited, centralizált eljárás során engedélyezett, a forgalomba hozatali engedély jogosultja Magyarországon a Glaxo Group Ltd. – a kérelmező bizonyította.

A bioegyenértékűségi adatokat nem-klinikai és klinikai irodalmi összefoglalók egészítik ki.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A lamivudin és a zidovudin hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

V.1.1 Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

V.1.2 Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által bemutatott farmakovigilancia rendszer leírása megfelel a Eudralex Vol. 9A kötetben foglalt követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

V.1.3 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	• Lamivudinnal, zidovudinnal, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. • A zidovudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($<0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszint ($<7,5 \text{ g/dl}$ vagy $4,65 \text{ mmol/l}$).
Fontos lehetséges kockázatok	• Antiretrovirális gyógyszerek (Sztavudin, emtricitabin) • Antibiotikumok (Klaritromicin)

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
	• Antivirális gyógyszerek (ribavirin) • Potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerek (pentamidin, dapszon, pirimetamin, ko-trimoxazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkrisztin, vinblasztin és doxorubicin) • Hematológiai mellékhatások • Immunreaktívációs szindróma • Osteonecrosis • Pancreatitis • Tejsavas acidózis • Mitokondriális diszfunkció • Lipodystrophia • Májbetegségek • Túladagolás • Gyógyszerelési hiba • Off-label (indikáción túli) alkalmazás
Hiányzó információ	Humán termékenységre vonatkozó adatok Alkalmazás gépjárművet vezető és gépek kezelését végző betegeknél

A Farmakovigilancia Tervben szereplő az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett további vizsgálatok: kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések nincsenek folyamatban és nincs is tervezve, mivel a rutin farmakovigilancia tevékenységek elegendők a biztonsági aggályok monitorozásához.

A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
Lamivudinnal, zidovudinnal, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység	A tervezett alkalmazási előírás (SmPC) 4.3 Ellenjavallatok Lamivudinnal, zidovudinnal, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd SmPC 6.1). 4.8 Nemkívánatos hatások Zidovudin: A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei Nem gyakori: bőrkiütés, pruritus Ritka: urticaria 6.1 Segédanyagok felsorolása: • tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát;	Nincs

<i>A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
	- filmbevonat: Opadry White YS-1-7003 (titán-dioxid, hipromellóz, makrogol 400, poliszorbát 800). A betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: ne szedje a Lazidot, ha allergiás a lamivudinra, a zidovudinra, vagy a gyógyszer bármelyik más egyéb összetevőjére (a betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt). Tájékoztassa orvosát, amennyiben úgy gondolja, hogy ezek bármelyike Önnél is fennáll. 4. Lehetséges mellékhatások Ritka mellékhatások (ezek 1000-ból kevesebb, mint 1 személynél fordulhatnak elő): súlyos allergiás reakció, ami az arc, a nyelv vagy a torok duzzanatához vezet, és ez nyelési vagy légzési nehézséget okozhat Ha mellékhatások jelentkeznek: tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha olyan tünetet, mellékhatást észlel, ami nem szerepel ebben a betegtájékoztatóban. 6. További információk Mit tartalmaz a Lazid? Hatóanyagok: 150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin. Egyéb összetevők: - tablettamag: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát; - filmbevonat: Opadry White YS-1-7003: hipromellóz, titán-dioxid, makrogol 400 és poliszorbát 80.	
A zidovudin ellenjavallata olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($<0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszin	Az SmPC szövege: 4.3 Ellenjavallatok: a zidovudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($<0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszint ($<7,5 \text{ g/dl}$ vagy $4,65 \text{ mmol/l}$).	Nincs

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek
t (<7,5 g/dl vagy 4,65 mmol/l)	4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: a hematológiai paraméte- reket gondosan ellenőrizni kell a Lazid-ot szedő bete- gekben (lásd SmPC 4.3 pont). A Betegtájékoztató: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: Ne szedje a Lazid-ot, ha nagyon alacsony a vörösvértest száma (vérszegénység), vagy nagyon alacsony a fehérvérsejtszáma (neutropénia) Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy ezek bármelyike érvényes Önre.	
Antiretrovirális gyógyszerek (Sztavudin, emtricitabin)	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: sztavudin és zidovudin egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd SmPC 4.5 pont). 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: a Lazid lamivudint és zidovudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölcsönhatás a Lazid alkalmazásakor is előfordulhat. A sztavudin és a zidovudin közötti HIV elleni aktivitás <i>in vitro</i> antagonizmusa mindkét gyógyszer hatásossá- gának csökkenését eredményezheti. A lamivudin vesén keresztül ürül. A lamivudin vize- letbe történő aktív renális szekréciója az organikus kat- ion transzporterek (OCT) keresztül zajlik. A lamivudin OCT inhibitorokkal történő együttes alkal- mazása megnövelheti a lamivudin expozícióját. A Lazid nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin- tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid alkalmazása előtt: az alábbi gyógyszerek nem alkalmazhatók a Lazid-dal együtt: • sztavudin vagy zalcitabin a HIV-fertőzés kezelé- sére • emtricitabin a HIV-fertőzés kezelésére • más lamivudin-tartalmú gyógyszerek HIV- vagy a hepatitisz B-fertőzés kezelésére	Nincs
Antibiotikumok (Klaritromicin)	Az SmPC szövege:	Nincs

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók az SmPC 4.5 pontban: a Lazid-ot és a klaritromicint legalább 2 óra eltéréssel kell adni A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a Lazid-dal, ilyen a klaritromicin, ami egy antibiotikum	
Antivirális gyógyszerek (ribavirin)	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: a hepatitis C-vel is fertőzött és alfa-interferonnal és ribavirinnel kezelt betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve. A fokozottan veszélyeztetett betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók a 4.5 pontban. Az anaemia ribavirinnek tulajdonítható exacerbációját jelentették, amikor a zidovudin a HIV kezelési rezsim részét képezte. A ribavirin és a zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Fontolóra kell venni a zidovudin helyettesítését a már beállított kombinált antiretrovirális kezelésben. Különösen fontos ez abban az esetben, ha a beteg kórtörténetében zidovudin indukálta anaemia szerepel. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: Az alábbi gyógyszert nem szabad Lazid-dal együtt alkalmazni: ribavirin.	Nincs
Potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerek	Az SmPC szövege: Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók a 4.5 pontban. A lamivudin nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása megnövelheti a lamivudin expozícióját. A potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerekkel (például szisztémás pentamidin,	Nincs

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	dapszon, pirimetamin, ko-trimoxazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkrisztin, vinblasztin és doxorubicin) való együttadás, különösen akut kezelés esetén, ugyancsak fokozhatja a zidovudin mellékhatások kialakulásának a kockázatát. Ha a Lazid-t és ezek közül a gyógyszerek közül bármelyiket egyidejűleg kell alkalmazni, a veseműködést és a hematológiai paramétereket különösen gondosan kell ellenőrizni, és szükség esetén egyik vagy másik gyógyszer adagját csökkenteni kell. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: Egyes gyógyszerek növelik a mellékhatások kialakulásának valószínűségét, vagy súlyosabbá teszik a mellékhatásokat. Ilyenek az alábbiak: – nátrium-valproát, amit epilepszia kezelésére alkalmaznak, – interferon, amit vírusfertőzések kezelésére alkalmaznak – pirimetamin, amit malária és más parazita-fertőzések kezelésére alkalmaznak, – dapszon, amit tüdőgyulladás megelőzésére és bőrfer-tőzések kezelésére alkalmaznak, – flukonazol vagy flucitozin, amit gombás fertőzések, például kandida kezelésére alkalmaznak, – pentamidin vagy atovakon, amit fertőzések, például <i>Pneumocystis carinii</i> okozta tüdőgyulladás kezelésére alkalmaznak, – amfotericin vagy ko-trimoxazol, amit gombás és baktériumfertőzések kezelésére alkalmaznak, – probenecid, amit köszvény és más hasonló állapotok kezelésére alkalmaznak, a nagyobb hatékonyság érdekében egyes antibiotikumokkal együtt adva, – metadon, amit a heroin helyettesítésére alkalmaznak, – vinkrisztin, vinblasztin vagy doxorubicin, amit rák kezelésére alkalmaznak.	
Vérképzőszervi nem kívánt hatások	Az SmPC szövege: 4.2 Adagolás és alkalmazás Adagolás-módosítás hematológiai mellékhatások esetén: a zidovudin adagolásának módosítására akkor lehet szükség, ha a hemoglobinszint 9 g/dl vagy 5,59 mmol/l alá csökken, vagy ha a neutrophil granulocyták száma $1,0 \times 10^9/l$ alá esik (lásd 4.3 és 4.4 pont). Mivel	Nincs

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	Lazid-dal nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és lamivudint külön-külön kell alkalmazni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az e gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat. Adagolás időskorban: nincsenek ide vonatkozó konkrét adatok, de tanácsos különös gonddal eljárni ebben a korcsoportban, tekintettel az életkorral összefüggő változásokra, mint például a vesefunkció csökkenése és a hematológiai paraméterek változása. 4.3 Ellenjavallatok A zidovudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($<0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszint ($<7,5 \text{ g/dl}$ vagy $4,65 \text{ mmol/l}$). 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Anaemia, neutropenia és leukopenia (általában a neutropenia következményeként) alakulhat ki zidovudinnal kezelt betegekben. Ezek gyakrabban fordultak elő nagyobb zidovudin adagok (1200-1500 mg/nap) esetén és olyan betegekben, akiknek már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartaléka, különösen előrehaladott HIV-betegségben. Ezért a hematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell a Lazid-ot szedő betegekben (lásd 4.3 pont). Ezek a hematológiai hatások általában nem mutatkoznak a kezelés negyedik-hatodik hete előtt. Az előrehaladott, szimptomás HIV-betegségben szenvedő betegek esetében a vérvizsgálatot általában a kezelés első három hónapjában legalább kéthetenként, utána legalább havonta ajánlatos elvégezni. 4.8 Nemkívánatos hatások Lamivudin: vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek • nem gyakori: neutropenia és anaemia (mindegyik néha súlyos), trombocytopenia • nagyon ritka: tiszta vörösvértest aplasia Zidovudin: a legsúlyosabb mellékhatások: anaemia (emiatt transzfúzióra is szükség lehet), neutropenia és leukopenia. Ezek leginkább nagyobb adagok hatására	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	(1200-1500 mg/nap) és előrehaladott HIV-betegségben szenvedő betegekben fordultak elő (különösen, ha már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartalékuk), és különösen azokban, akiknek CD4-sejtszáma $<100/\text{mm}^3$ (lásd 4.4 pont). A neutropenia azokban a betegekben is gyakrabban fordult elő, akiknek a zidovudin-kezelés megkezdésekor alacsony volt a neutrophil sejtszáma, a hemoglobin és szérumb12 szintje. Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: • gyakori: anaemia, neutropenia és leukopenia • nem gyakori: thrombocytopenia és pancytopenia (csontvelő hypoplasiával) • ritka: tiszta vörösvértest aplasia • nagyon ritka: aplastikus anaemia. 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei A lamivudin és zidovudin kombinációjának klinikailag fontos hatása az anaemia, a neutropenia és a leukopenia. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: Ne szedjen Lazid-ot ha nagyon alacsony a vörösvértestszáma (vérszegénység), vagy nagyon alacsony a fehérvérsejtszáma (neutropénia) 4. Lehetséges mellékhatások A vérvizsgálat során talált gyakori mellékhatások az alábbiak: – alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) vagy alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia vagy leukopénia)	
Immunreaktivációs szindróma	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Opportunista fertőzések: Lazid kezelésben vagy bármely más retrovírus-ellenes terápiában részesülő betegekben a kezelés mellett is kialakulhatnak opportunista fertőzések, ill. a HIV-fertőzés egyéb komplikációi. Ezért a betegeket a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvos gondos megfigyelése alatt kell tartani. Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy	Nincs

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata		
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
	reziduális opportunistá patogénekkel szemben gyulladási reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i> (korábbi nevén <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i>). Bármilyen gyulladási tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. A Betegtájékoztató szövege: 4. Lehetséges mellékhatások A régi fertőzések fellángolhatnak. Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakul ki náluk súlyos fertőzés (opportunistá fertőzések). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, azt tapasztalhatják, hogy ezek a régi, rejtve maradt fertőzések fellángolnak, ezért gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. A tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet elkezd küzdeni a fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel a Lazid szedése során: Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte ki kezelőorvosa tanácsát.	
Osteonecrosis	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz,	Nincs

<i>A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek. 4.8 Nemkívánatos hatások Osteonecrosis eseteiről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont). A Betegtájékoztató szövege: 4. Lehetséges mellékhatások Csontrendszeri problémák lehetnek Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy oszteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. Akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot: – ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben, – ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek, – ha alkoholt fogyasztanak, – ha immunrendszerük nagyon legyengült, – ha túlsúlyosak. Az oszteonekrózis tünetei: – ízületi merevség, – ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén), – nehezített mozgás. Ha e tünetek bármelyike jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.		
Pancreatitis	A tervezett alkalmazási előírás szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: pancreatitis ritkán előfordult lamivudinnal és zidovudinnal kezelt betegekben. Az azonban nem egyértelmű, hogy ezek az esetek antiretrovirális kezelés vagy az alapbetegség, a HIV-fertőzés következményei voltak-e. A	Nincs	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	Lazid-kezelést azonnal le kell állítani, ha a klinikai jelek, tünetek vagy a laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak. 4.8 Nemkívánatos hatások Emésztőrendszeri betegségek és tünetek, ritka: pancreatitis A Betegtájékoztató szövege: 4. Lehetséges mellékhatások <i>Ritka mellékhatások</i> (ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek): a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz)		
Tejsavas acidózis	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazás- sal kapcsolatos óvintézkedések Nukleozid analógok adása során leírtak tejsavas acidó- zist, melyhez általában hepatomegalia és hepatikus steatosis társult. A korai tünetek (szimptómás hyperlactatemia) lehetnek jóindulatú emésztőszervi tü- netek (hányinger, hányás, hasi fájdalom), nem specifi- kus rossz közérzet, étvágyvesztés, testtömegvesztés, légzőszervi tünetek (gyors és/vagy nehézlégzés) vagy idegrendszeri tünetek (mint motoros gyengeség). A tej- savas acidózis magas halálozással jár, és társulhat pancreatitissal, májelégtelenséggel vagy veseelégtelen- séggel. A tejsavas acidózis általában néhány vagy szá- mos hónapos kezelés után jelentkezett. A nukleozid analóg kezelést fel kell függeszteni szimptómás hyperlactatemia és metabolikus/tejsavas acidosis, prog- resszív hepatomegalia, vagy az aminoszféra-szin- tek gyors emelkedése esetén. 4.8 Nemkívánatos hatások Leírtak tejsavas acidózist nukleozid analógok adásakor, néha halálos kimenetellel, általában súlyos hepatomegaliához és hepatikus stetosishoz társultan (lásd 4.4 pont). Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Ritka: tejsavas acidosis hypoxaemia nélkül A Betegtájékoztató szövege:	Nincs	

A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata			
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések	
	4. Lehetséges mellékhatások <i>Ritka mellékhatások</i> (ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek): tejsavas acidózis. A tejsavas acidózis ritka, de súlyos mellékhatás A Lazid vagy a hozzá hasonló gyógyszerek (NRTI-k) egyes betegeknél egy tejsavas acidózisnak nevezett állapotot okoznak, májnagyobbodással együtt. A tejsavas acidózist a tejsav felhalmozódása okozza a szervezetben. Ritkán jelentkezik, és amennyiben kialakul, általában a kezelés megkezdése után néhány hónappal fejlődik ki. Életveszélyes lehet, mivel hatására károsodhat a belső szervek működése. A tejsavas acidózis nagyobb valószínűséggel alakul ki májbetegség vagy elhízottság (nagymértékben túlsúlyos) esetén, különösen nőknél. <u>A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak:</u> – mély, szapora, nehézlégzés, – álmoság, – a végtagok zsibbadása vagy gyengesége, – hányinger, hányás, – gyomorfájdalom. A kezelés során orvosa ellenőrizni fogja, hogy jelentkeznek-e a tejsavas acidózis jelei. Ha a fenti tünetek valamelyike jelentkezik, vagy bármely olyan tünet, amit aggasztónak talál, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát. A vérvizsgálat során észlelhető egyéb hatások A HIV kombinált kezelése következtében előfordulhat még a vér tejsavszintjének emelkedése, ami ritka esetben tejsavas acidózist okozhat		
Mitokondriális diszfunkció	Az SmPC szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések A nukleozid és nukleotid analógok különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak <i>in vitro</i> és <i>in vivo</i> körülmények között egyaránt. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik <i>in utero</i> és/vagy születés után nukleozidanalóg terhelésnek voltak kitéve. A legfontosabb mellékhatások hematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenet-	Nincs	

A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	tiék. Néhány késői neurológiai zavarról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ha egy – akár HIV negatív – gyermek <i>in utero</i> nukleozid és nukleotid terhelésnek volt kitéve, állapotát figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Abban az esetben, ha releváns jelek vagy tünetek lehetséges mitokondriális diszfunkcióra utalnak, teljes kivizsgálása van szükség. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki. 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás Mitokondriális diszfunkció: A nukleozid- és nukleotid-analógok <i>in vitro</i> és <i>in vivo</i> bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik <i>in utero</i> és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve.		
Lipodystrophia	Az SmPC előírás szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések HIV betegekben a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia). Ennek a jelenségnek a hosszú távú következményei jelenleg nem ismeretesek. Nem teljesen ismert a mechanizmusa sem. Feltételezik, hogy a visceralis lipomatosis és a proteáz-inhibitorok (PI-k), valamint a lipodystrophia és a nukleozid-reverz-transzkriptázinhibitorok (NRTI-k) között összefüggés van. A lipodystrophia fokozott kockázatát olyan egyedi tényezőkkel is összefüggésbe hozták, mint az idősebb kor és a gyógyszerekkel kapcsolatos tényezők, pl. a hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az azzal kapcsolatos anyagcserezavarok. A klinikai vizsgálatnak ki kell terjednie a megváltozott zsíreloszlás fizikai jeleire is. Mérlegelni kell az éhomi szérum lipidek és	Nincs	

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata			
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések	
	vércukor mérését. A lipid-rendellenességeket a klinikai képnek megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont). 4.8 Nemkívánatos hatások HIV betegekben a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia), beleértve a végtagokon és az arcon a bőr alatti zsír csökkenését, az intraabdominalis és visceralis zsírgyapadást, emlő hypertrophiát és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (bőlenypúp). A Betegtájékoztató szövege: 4. Lehetséges mellékhatások Előfordulhat, hogy megváltozik az alakja A kombinált HIV-kezelésben részesülők, a zsíreloszlás megváltozása miatt alakváltozás fordulhat elő: – zsír tűnhet el a lábszárról, a karról, az arc területéről, – zsír halmozódhat fel a has körül, a melleken vagy a belső szervekben, – zsírpúp (bőlenypúpnak is nevezik) alakulhat ki a nyak hátsó részén. Ennek oka és az egészségre gyakorolt hosszú távú hatása jelenleg nem ismert. Ha alakjának változását tapasztalja, tájékoztassa orvosát.		
Májbetegség	A tervezett alkalmazási előírás szövege: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Nukleozid analógok csak nagy körültekintéssel adhatók hepatomegáliában szenvedő betegeknek (különösen túlsúlyos nőknek), hepatitisben, vagy a májbetegség és a májsteatosis más ismert kockázati tényezőinek fennállása esetén (beleértve egyes gyógyszereket és az alkoholt). A hepatitis C-vel is fertőzött és alfa-interferonnal és ribavirinnel kezelt betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve. A fokozottan veszélyeztetett betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák HIV és HBV kezelésére, a lamivudin hepatitis B fertőzés	Nincs	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	kezelésére történő alkalmazásáról további informá- ció különböző lamivudin készítmények alkalmazási előírásában található. A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretroviális kezelésben részesülő bete- geknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciáli- san fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási elő- írását is figyelembe kell venni. Ha a Lazid kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése 4 hónapon keresztül, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja. Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen ki- alakult májműködési zavar, így krónikus aktív he- patitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek máj- funkció-rendellenességek a kombinált antiretroviális kezelés során és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen bete- gek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállí- tását. 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás Egyidejűleg hepatitisszel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Lazid-dal, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják. 4.8 Nemkívánatos hatások Lamivudin: máj- és epebetegségek, illetve tünetek Nem gyakori: májenzimszintek (SGOT, GTP) átmeneti emelkedése Ritka: hepatitis Zidovudin: máj- és epebetegségek, illetve tünetek Gyakori: emelkedett májenzim és bilirubin vérszintek Ritka: májműködési zavarok, mint súlyos hepatomegalia steatosissal 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredmé- nyei		

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	Mutagenitás és karcinogenitás Két transzplacentális karcinogenitási vizsgálatot is végeztek egerekben. Az egyikben, amelyet a US National Cancer Institute folytatott, a zidovudint a maximális tolerált dózisban adták vemhes egereknek a gestatio 12.-től 18. napjáig. A születés után egy évvel gyakoribbak voltak a tumorok azoknak az utódoknak a tüdejében, májában és női reprodukciós szerveiben, melyek a legnagyobb dózisszintnek (420 mg/ttkg) voltak kitéve. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt: Egyes betegeknél, akik Lazid-ot szednek vagy más kombinált HIV-ellenes terápiában részesülnek, <u>fokozott a súlyos mellékhatások kockázata</u>. Tudnia kell a fokozott kockázatokról: – ha valaha májbetegségben szenvedett, ide értve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, orvosi javaslat nélkül ne hagyja abba a Lazid szedését, mivel hepatitisze kiújulhat) Az alábbi gyógyszereket nem szabad a Lazid-dal együtt szedni: – más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket a HIV- vagy a hepatitisz B-fertőzés kezelésére alkalmaznak 4. Lehetséges mellékhatások: a vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások: – a májenzimek szintjének emelkedése – a bilirubin (egy, a májban termelődő anyag) felhalmozódása a vérben, ami a bőr sárgás elszíneződését okozhatja. Ritka mellékhatások (ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek: májbetegségek; úgymint sárgaság, májnagyobbodás, vagy zsírmáj, májgyulladás (hepatitisz))		
Túladagolás	A tervezett alkalmazási előírás szövege: 4.9 Túladagolás A lamivudin/zidovudin kombináció túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat. Nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket a lamivudin és zidovudin akut túladagolását követően, a felsorolt mellékhatásokon kívül. Haláleset nem fordult elő, minden beteg felépült.	Nincs	

<i>A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	Túladagolás esetén a beteget a toxikus tünetek felismerése céljából megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont) és szükség szerint standard supportiv kezelést kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, a túladagolás kezelése során folyamatos hemodialysis alkalmazható, ilyen irányú vizsgálatok azonban nem történtek. A hemo- és peritoneális dialysis a zidovudin eliminációját csak korlátozott mértékben, a glukoronid metabolit eliminációját jelentősebben fokozza. További részletek a lamivudin és a zidovudin alkalmazási előírásaiban találhatók. A Betegtájékoztató szövege: 3. Hogyan kell a Lazid-ot szedni? A Lazid alkalmazása során mindig pontosan kövesse kezelőorvosa utasítását. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A készítmény ajánlott adagja: Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők: a Lazid szokásos adagja naponta kétszer 1 tablettát. A filmtablettákat rendszeres időközönként kell bevenni, két filmtabletta bevétele között kb. 12 órát hagyva. Gyermekek 21 kg és 30 kg közötti testtömeggel: a Lazid szokásos kezdőadagja fél (½) filmtabletta reggel és 1 egész filmtabletta este bevéve. Gyermekek 14 kg és 21 kg közötti testtömeggel: a Lazid szokásos kezdőadagja fél (½) filmtabletta reggel és fél (½) filmtabletta este bevéve. A 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek a lamivudint és a zidovudint (a Lazid összetevőit) külön kell adagolni. Ha az előírtnál több Lazid-ot vett be Ha véletlenül túl sok Lazid-ot vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel a legközelebbi kórházi sürgősségi osztályát.		
Gyógy-szere- lési hiba	<u>A tervezett alkalmazási előírás szövege:</u>	Nincs	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	3. Gyógyszerforma: filmtabletta Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú, domború felületű, törővonallal ellátott filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „I” jelöléssel, másik oldalán mélynyomású „115” jelzéssel ellátva. A filmtabletta egyenlő adagokra osztható. 4.2 Adagolás és alkalmazás A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell elrendelnie. A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a filmtablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni. Azok a betegek, akik nem képesek a filmtabletta lenyelésére, a filmtablettákat összetörhetik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverhetik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont). A Betegtájékoztató szövege: 3. Hogyan kell a Lazid-ot szedni? A Lazid alkalmazása során mindig pontosan kövesse kezelőorvosa utasítását. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Lazid filmtablettákat vízzel kell lenyelni. A Lazid étellel együtt vagy anélkül is egyaránt bevehető. Ha nem tudja a filmtablettákat egészben lenyelni, összetörheti, és kevés pépes ételbe vagy italba belekeverheti, és a teljes adagot azonnal vegye be. Ajánlott adagolás: Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők: A Lazid szokásos adagja naponta kétszer 1 filmtabletta. A filmtablettákat rendszeres időközönként kell szedni, két filmtabletta bevétele között kb. 12 órát hagyva. Gyermekek 21 kg és 30 kg közötti testtömeggel: a Lazid szokásos kezdőadagja fél (½) filmtabletta reggel és 1 egész filmtabletta este bevéve. Gyermekek 14 kg és 21 kg közötti testtömeggel: a Lazid szokásos kezdőadagja fél (½) filmtabletta reggel és fél (½) filmtabletta este bevéve.		

<i>A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	A 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek a lamivudint és a zidovudint (a Lazid hatóanyagait) külön kell adagolni. 5. Hogyan kell a Lazid-ot tárolni? A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó. A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik. 6. További információ Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú, domború felületű, törővonallal ellátott filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „I” jelöléssel, másik oldalán mélynyomású „115” jelzéssel ellátva. A filmtabletta egyenlő adagokra osztható.		
Off-label (in- dikáción túli) alkalmazás	Az SmPC szövege: 4.1 Terápiás javallatok A Lazid az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott (lásd 4.2 pont). 4.2 Adagolás és alkalmazás A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a filmtablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni. Azok a betegek, akik nem képesek a filmtabletta lenyelésére, a filmtablettákat összetörhetik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverhetik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont). Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők: A Lazid ajánlott adagja naponta kétszer 1 filmtabletta. 21 kg és 30 kg közötti testtömegű gyermekek: a Lazid szájon át alkalmazott ajánlott adagja fél filmtabletta reggel és 1 egész filmtabletta este bevéve. 14 kg és 21 kg közötti testtömegű gyermekek: a Lazid szájon át alkalmazott ajánlott adagja naponta kétszer fél filmtabletta. A 14-30 kg testtömegű pediátriai betegeknek ajánlott adagolási séma elsősorban farmakokinetikai modellezésen alapul, és a lamivudin, illetve zidovudin komponenssel külön-külön végzett klinikai vizsgálatok adatai támasztják alá. A zidovudin túlzott farmakokinetikai	Nincs	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	expozíciója előfordulhat, ezért e betegek szigorú biz- tonságossági monitorozása szükséges. Ha a 21 kg és 30 kg közötti testtömegű betegeknél gastrointestinális into- lerancia lép fel, alternatív adagolási rendként napi 3- szor fél filmtabletta alkalmazásával megkísérélhető a tolerancia javítása. A Lazid 14 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem ad- ható, mivel a testtömegnek megfelelő dóziscsökkentés nem kivitelezhető. Ezeknek a betegeknél a lamivudin és a zidovudin két külön gyógyszerkészítményben al- kalmazandó, a megfelelő készítmények adagolási elő- írásának megfelelően. Számukra, illetve azon betegek számára, akik nem ké- pesek a filmtablettát lenyelni, a lamivudin és a zidovudin belsőleges oldatok állnak rendelkezésre. Olyan esetekre, amikor a Lazid valamelyik hatóanyagá- nak alkalmazását meg kell szakítani vagy dózist csök- kenteni kell, a lamivudin és zidovudin hozzáférhető kü- lön készítményekben, tabletták/kapszula, illetve belsőle- ges oldat formájában. Vesekárosodás: Vesekárosodott betegeknél a clearance csökkenése miatt emelkedik a lamivudin és a zidovudin vérszintje. Mivel ilyen esetekben szükség lehet a dózis módosítására, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni csökkent vesefunkciójú bete- geknek (kreatinin-clearance ≤ 50 ml/perc). Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az e gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat. Májkárosodás: Cirrhosisos betegek körében nyert kor- látozott számú megfigyelés arra utal, hogy májkáros- odott betegeknél a csökkent glukuronidáció miatt a zidovudin kumulálódhat. Mérsékelttől súlyosig terjedő májkárosodásban szenvedő betegek vizsgálata szerint a lamivudin farmakokinetikáját a májelégtelenség nem befolyásolja szignifikánsan. Mivel szükséges lehet a zidovudin adagolásának módosítása, súlyos májkáros- odásban ajánlatos a lamivudint és zidovudint külön ké- szítmény formájában adagolni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe e gyógyszerek alkalmazási előírásában fog- laltakat. Adagolás-módosítás hematológiai mellékhatások ese- tén: A zidovudin adagolásának módosítására akkor le- het szükség, ha a hemoglobinszint 9 g/dl vagy 5,59 mmol/l alá csökken, vagy ha a neutrophil granulocyták száma $1,0 \times 10^9/l$ alá esik (lásd 4.3 és 4.4 pont). Mivel Lazid-dal nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és lamivudint külön-külön kell alkalmazni. Ilyenkor az		

<i>A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiz- tonsági aggály	Rutin kockázatsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázat- csökkentő intézkedé- sek	
	orvos vegye figyelembe az e gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat. Adagolás időskorban: Nincsenek ide vonatkozó konkrét adatok, de tanácsos különös gonddal eljárni ebben a korcsoportban, tekintettel az életkorral összefüggő változásokra, mint például a vesefunkció csökkenése és a hematológiai paraméterek változása. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Olyan esetekben, amikor dózismódosításra van szükség, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni (lásd 4.2 pont). Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az e gyógyszerek alkalmazási előírásaiban foglaltakat. A Betegtájékoztató szövege: 1. Milyen típusú gyógyszer a Lazid, és milyen betegségek esetén használható? A Lazid 150 mg/300 mg filmtablettát a HIV (emberi immunhiány vírus) fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél 3. Hogyan kell a Lazid-ot szedni? Az ajánlott adagolás: Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők A Lazid szokásos adagja naponta kétszer 1 filmtabletta. A filmtablettákat rendszeres időközönként kell bevenni, megközelítőleg 12 órát kihagyva az egyes tabletták között. 21 kg és 30 kg közötti testtömegű gyermekek A Lazid szokásos kezdőadagja fél filmtabletta (½) reggel és 1 egész filmtabletta este bevéve. 14 kg és 21 kg közötti testtömegű gyermekek A Lazid szokásos kezdőadagja fél filmtabletta (½) reggel és fél filmtabletta (½) este bevéve. 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek a lamivudint és a zidovudint (a Lazid hatóanyagait) külön kell szedniük.		
Humán termékenységre vonatkozó adatok	A tervezett alkalmazási előírás szövege: Termékenység: a humán női termékenység tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A Betegtájékoztató szövege:	Nincs	

<i>A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata</i>			
Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentési intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések	
	2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt Terhesség és szoptatás Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. (Terhesség: A Lazid és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál. <u>Szoptatás</u> : Ha Ön szoptat vagy szoptatást tervez, haladéktalanul beszéljen orvosával!)		
Alkalmazás gépjárművet vezető és gépek kezelését végző betegeknél	Az SmPC szövege: 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre A járművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan nem végeztek. A Betegtájékoztató szövege: 2. Tudnivalók a Lazid szedése előtt A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre A Lazid szédülést okozhat, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberséget. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, csak ha jól érzi magát.	Nincs	

V.1.4 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a PSUR-okat az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VII. 22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése szerint az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett EU referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

V.1.5 Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a referencia-készítményével.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-
és Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Lazid
150 mg/300 mg filmtabletta
Nyilvános értékelő jelentés

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: