

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe tabletki powlekane w kształcie kapsulek, z kreską dzielącą i z wytłoczonym kodem „GXFC3” po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Combivir jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (patrz pkt. 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Combivir powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Combivir można przyjmować na czczo lub w trakcie posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki leku, tabletki należy połykać w całości (nierozkruszone). Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg: zalecana dawka preparatu Combivir to 1 tabletki dwa razy na dobę.

Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg: zalecaną doustną dawką preparatu Combivir jest pół tabletki rano i cała tabletki wieczorem.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg: zalecaną doustną dawką preparatu Combivir jest pół tabletki dwa razy na dobę.

Sposób dawkowania u dzieci o masie ciała 14-30kg oparty jest głównie na modelowaniu farmakokinetycznym ustalonym na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem pojedynczych składników lamiwudyny i zydowudyny. Ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernej ekspozycji farmakokinetycznej na zydowudynę należy zapewnić ścisłe kontrolowanie tych pacjentów. Jeśli u pacjentów o masie ciała od 21-30 kg wystąpi brak tolerancji żołądkowo-jelitowej, można zastosować alternatywny schemat dawkowania pół tabletki 3 razy na dobę w celu poprawy tolerancji.

Nie należy stosować preparatu Combivir w tabletkach u dzieci o masie ciała poniżej 14 kg ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w odniesieniu do masy ciała dziecka. U tych pacjentów

lamiwudynę i zydowudynę należy podawać jako oddzielne preparaty zgodnie z zalecanym dawkowaniem dotyczącym tych produktów. Dla tych pacjentów i dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek, dostępne są roztwory doustne lamiwudyny i zydowudyny.

W przypadkach, gdy zachodzi konieczność przerwania stosowania jednego ze składników preparatu lub zmniejszenia dawki jednego z nich, można zastosować oddzielne preparaty lamiwudyny lub zydowudyny, dostępne w postaci tabletek lub kapsułek i roztworu doustnego.

Zaburzenie czynności nerek: Stężenia lamiwudyny i zydowudyny są zwiększone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na skutek zmniejszenia klirensu. Dlatego też u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych preparatów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zaburzenie czynności wątroby: Ograniczone dane dotyczące stosowania zydowudyny u pacjentów z marskością wątroby wskazują na możliwość kumulacji leku w organizmie ze względu na zmniejszoną glukuronidację. Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom w przypadku zaburzenia czynności wątroby. Jednak może zajść konieczność zmiany dawkowania zydowudyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego zaleca się podawanie im lamiwudyny i zydowudyny w postaci oddzielnych preparatów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zmiana dawkowania u pacjentów z hematologicznymi objawami niepożądanymi: Zmiana dawkowania zydowudyny może być konieczna w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 9,0 g/dl (5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się poniżej $1,0 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ponieważ dostosowanie dawki preparatu Combivir nie jest wówczas możliwe, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych preparatów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku: Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zydowudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z małą liczbą granulocytów obojętnochłonnych ($< 0,75 \times 10^9/l$) lub z niskim poziomem hemoglobiny ($< 7,5$ g/dl lub 4,65 mmol/l). Z tego powodu preparat Combivir jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie zawarte są specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszące się zarówno do lamiwudyny, jak i zydowudyny. Nie ma dodatkowych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności odnoszących się do preparatu złożonego Combivir.

Zaleca się, aby podawać oddzielnie preparaty lamiwudyny i zydowudyny w przypadkach, kiedy zachodzi konieczność dostosowywania dawek (patrz pkt. 4.2). W tych przypadkach lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Należy unikać stosowania stawudyny z zydowudyną w tym samym czasie (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne: U pacjentów przyjmujących Combivir lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania związane z zakażeniem HIV. Dlatego

powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażenia HIV.

Przenoszenie zakażenia HIV: Pacjentów należy poinformować, że nie wykazano, aby leczenie preparatami przeciwretrowirusowymi, w tym leczenie preparatem Combivir, zmniejszyło zagrożenie przeniesienia zakażenia HIV poprzez kontakty seksualne lub poprzez zakażoną krew. Należy stosować właściwe środki ostrożności.

Niepożądane reakcje hematologiczne: Można oczekiwać, że u chorych leczonych zydowudyną wystąpi niedokrwistość, neutropenia oraz leukopenia (zwykle wtórna do neutropenii). Występują one częściej przy wyższych dawkach zydowudyny (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów z niską rezerwą szpikową przed leczeniem, szczególnie w zaawansowanym stadium zakażenia HIV. U pacjentów leczonych preparatem Combivir należy starannie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.3). Hematologiczne objawy niepożądane nie występują zwykle przed upływem 4-6 tygodnia leczenia. U pacjentów z zaawansowanym objawowym zakażeniem HIV zaleca się zwykle wykonywanie badań krwi przynajmniej co 2 tygodnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a później co najmniej raz w miesiącu.

U chorych we wczesnym stadium zakażenia HIV hematologiczne objawy niepożądane występują rzadko. Badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące, w zależności od ogólnego stanu pacjenta. Dodatkowo może być konieczna zmiana dawkowania zydowudyny, jeżeli podczas leczenia preparatem Combivir u pacjentów wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono zahamowanie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny < 9 g/dl (5,9 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,0 \times 10^9/l$ (patrz pkt. 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki preparatu Combivir nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę i lamiwudynę jako oddzielne preparaty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zapalenie trzustki: Notowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych lamiwudyną i zydowudyną. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie preparatu Combivir należy natychmiast przerwać, jeśli objawy kliniczne lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Kwasica mleczanowa: kwasicę mleczanową, zwykle związaną z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, notowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów), w tym łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii, lub szybkiego wzrostu aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów jakimkolwiek pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni alfa interferonem i rybawiryną mogą stanowić grupę specjalnego ryzyka.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia mitochondrialne: W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych lokalnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Lipodystrofia: Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy także zwrócić uwagę na pomiar na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Choroby wątroby: Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeffix.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zydowudyny nie została określona u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

Jeżeli leczenie preparatem Combivir pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV przez 4 miesiące, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: jednoczesne zastosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ponieważ Combivir zawiera zydowudynę i lamiwudynę, jakiegokolwiek interakcje dotyczące każdego z tych leków mogą wystąpić także podczas stosowania preparatu Combivir. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe ze względu na ograniczony metabolizm i niewielkie wiązanie z białkami osocza oraz prawie całkowity klirens nerkowy. Zydowudyna jest głównie wydalana poprzez sprzężanie w wątrobie prowadzące do nieaktywnego metabolitu glukuronidowego. Leki, które są głównie eliminowane w wyniku metabolizmu wątrobowego, szczególnie poprzez glukuronidację, mogą mieć zdolność hamowania metabolizmu zydowudyny. Przedstawione poniżej przykłady nie wyczerpują wszystkich możliwych interakcji, ale są reprezentatywne dla grup produktów leczniczych, podczas stosowania których należy zachować ostrożność.

Lamiwudyna i zydowudyna nie są metabolizowane z udziałem CYP3A i w związku z tym mało prawdopodobne są interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. inhibitorami proteazy).

Interakcje dotyczące lamiwudyny

Możliwość interakcji z innymi lekami stosowanymi jednocześnie z preparatem Combivir należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w mechanizmie transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Analogi nukleozydów (np. zydowudyna, didanozyna i zalcytabina) oraz inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane jedynie częściowo za pośrednictwem tego mechanizmu i nie wykazano ich interakcji z lamiwudyną.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak zmiany dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania ko-trimoksazolu należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania preparatu Combivir z ko-trimoksazolem w wysokich dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *Pneumocystis carinii* [PCP]) i toksoplazmozy.

Jednoczesne podawanie lamiwudyny i dożylniej postaci gancyklowiru lub foskarnetu nie jest zalecane.

Interakcje dotyczące zydowudyny

Nieliczne dane wskazują, że jednoczesne podawanie zydowudyny i ryfampicyny obniża AUC zydowudyny o $48\% \pm 34\%$. Jednakże kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane. Modyfikacje dawek zydowudyny w takiej sytuacji nie zostały poddane formalnej ocenie.

Nieliczne dane wskazują, że probenecyd wydłuża średni okres półtrwania i pole pod krzywą stężenia zydowudyny w surowicy przez zmniejszanie glukuronidacji. Nerkowe wydzielanie glukuronidów (i prawdopodobnie samej zydowudyny) ulega zmniejszeniu w obecności probenecydu. Należy dokładnie obserwować czy u pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze nie występują objawy toksycznego działania na układ krwiotwórczy.

U pacjentów otrzymujących zydowudynę opisano kilka przypadków zmniejszenia we krwi stężenia podawanej jednocześnie fenytoiny oraz 1 przypadek zwiększenia tego stężenia. Dlatego u chorych otrzymujących jednocześnie preparat Combivir i fenytoinę należy starannie monitorować stężenie fenytoiny we krwi.

W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie zydowudyny i atowakwonu w postaci tabletek powodowało obniżenie klirensu zydowudyny po podaniu doustnym, co prowadziło do wzrostu o $35\% \pm 23\%$ AUC zydowudyny w osoczu. Mechanizm interakcji nie jest znany i skoro większe stężenia atowakwonu mogą być osiągane przy zastosowaniu atowakwonu w postaci zawiesiny, jest możliwe, że większe zmiany wartości AUC zydowudyny mogłyby być wywołane podczas podawania atowakwonu w postaci zawiesiny. Ze względu na dostępność ograniczonej liczby danych, kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Wykazano, że kwas walproinowy, flukonazol lub metadon, gdy były jednocześnie podawane z zydowudyną, zwiększały AUC zydowudyny wraz z odpowiednim zmniejszeniem jej klirensu. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych nie znane jest kliniczne znaczenie tego faktu. Jeżeli zydowudyna jest stosowana jednocześnie z kwasem walproinowym lub flukonazolem albo metadonem,

należy starannie obserwować czy u pacjentów nie wystąpią objawy toksyczności zydowudyny. Zydowudyna w połączeniu ze stawudyną są antagonistami *in vitro*, dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania stawudyny z preparatem Combivir (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenie niedokrwistości spowodowanej rybawiryną notowano wtedy, gdy zydowudyna była częścią schematu stosowanego do leczenia HIV, chociaż dokładny mechanizm nie został wyjaśniony. Jednoczesne stosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4) Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny w złożonych schematach ART jeżeli takie już zostały rozpoczęte. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), szczególnie w leczeniu ostrych stanów chorobowych, może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania preparatu Combivir i któregośkolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawki jednego lub kilku leków.

Ponieważ u niektórych pacjentów leczonych preparatem Combivir mogą nadal występować zakażenia oportunistyczne, konieczne może być rozważenie jednoczesnego zastosowania leczenia zapobiegającego zakażeniom. Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (informacja o interakcjach lamiwudyny i ko-trimoksazolu - patrz powyżej), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

Klarytromycyna w postaci tabletek zmniejsza wchłanianie zydowudyny. Można tego uniknąć przez zachowanie przynajmniej dwugodzinnej przerwy między podaniem preparatu Combivir i klarytromycyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: Bezpieczeństwo stosowania lamiwudyny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Brak jest również danych na temat skojarzonego leczenia lamiwudyną i zydowudyną u ludzi i zwierząt (patrz także punkt 5.3). Wykazano znaczne zmniejszenie częstości przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód po zastosowaniu samej zydowudyny u kobiet ciężarnych oraz później u noworodka. Brak jednak takich danych dla lamiwudyny.

U ludzi, zgodnie z biernym przenoszeniem lamiwudyny przez łożysko, stężenie lamiwudyny w surowicy noworodków po urodzeniu było podobne do tego, jakie występuje w surowicy matki i w surowicy krwi pępowinowej podczas porodu. Oznaczając stężenie zydowudyny w osoczu uzyskano podobne rezultaty do obserwowanych w przypadku lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Substancje czynne preparatu Combivir mogą hamować replikację DNA komórkowego; zastosowane kiedykolwiek, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, stanowią potencjalne ryzyko dla płodu. Zastosowanie preparatu Combivir u kobiet w ciąży należy zatem rozważyć jedynie w przypadkach, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem.

Należy poinformować o wynikach badań karcynogenności i mutagenności u zwierząt kobiety w ciąży, u których rozważa się zastosowanie preparatu Combivir (patrz punkt 5.3).

Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczebność, budowę ani ruchliwość plemników u mężczyzn.

Laktacja: Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna są wydzielane do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy. Zaleca się, aby matki leczone preparatem Combivir nie karmiły piersią. Zaleca się, aby matki zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły

piersią niemowląt, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane obserwowano w trakcie leczenia pacjentów z HIV, zarówno podczas oddzielnego stosowania lamiwudyny i zydowudyny, jak i w leczeniu skojarzonym. W większości przypadków nie jest jasne, czy objawy te zależały bezpośrednio od lamiwudyny, zydowudyny lub innych leków, czy też były konsekwencją przebiegu samej choroby.

Ponieważ Combivir zawiera lamiwudynę i zydowudynę, rodzaj i ciężkość objawów niepożądanych, których można spodziewać się podczas jego stosowania, powinny być typowe dla obu zawartych w nim składników. Nie ma doniesień o zwiększaniu się toksyczności lamiwudyny i zydowudyny podczas ich jednoczesnego podawania.

U pacjentów leczonych analogami nukleozydów obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, które zazwyczaj związane były z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej w obwodowych częściach ciała i w twarzy, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt. 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Lamiwudyna:

Reakcje niepożądane rozpatrywane jako mające związek z prowadzonym leczeniem są wymienione poniżej, uporządkowane według układów, narządów i częstości występowania. Częstość jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia

Bardzo rzadko: czysta aplazja układu czerwonych krwinek

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, bezsenność

Bardzo rzadko: przypadki obwodowej neuropatii (lub parestezji)

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, objawy ze strony nosa

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka

Rzadko: Przypadki zapalenia trzustki. Wzrost aktywności amylazy w surowicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: bóle stawów, choroby mięśni

Rzadko: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, osłabienie, gorączka

Zydowudyna:

Profil reakcji niepożądanych jest podobny u dorosłych i u młodzieży. Do najcięższych działań niepożądanych wywoływanych przez zydowudynę należą: niedokrwistość (której leczenie może wymagać przetoczeń krwi), neutropenia i leukopenia. Częściej notuje się je u chorych leczonych większymi dawkami (1200-1500 mg/dobę) oraz u chorych w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (szczególnie wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową), oraz szczególnie u chorych, u których liczba komórek CD₄ jest mniejsza niż 100/mm³ (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania neutropenii jest także większa u chorych, u których na początku leczenia zydowudyną notowano zmniejszoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych, niskie stężenia hemoglobiny i witaminy B₁₂ w surowicy.

Działania niepożądane rozpatrywane jako mające możliwy związek z prowadzonym leczeniem są wymienione poniżej, uporządkowane według układów, narządów i częstości występowania. Częstość jest określana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość, neutropenia i leukopenia

Niezbyt często: trombocytopenia i pancytopenia (z hipolazją szpiku kostnego)

Rzadko: czysta aplazja układu czerwono krwinkowego

Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: kwasica mleczanowa bez hipoksemii, brak łaknienia

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: niepokój i depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy

Często: zawroty głowy

Rzadko: bezsenność, parestezje, senność, ośpienie, drgawki

Zaburzenia serca

Rzadko: kardiomiopatia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Rzadko: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, bóle brzucha i biegunka

Niezbyt często: wzdęcia

Rzadko: przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenie smaku i dyspepsja; zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: wzrost we krwi aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

Rzadko: choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka i świąd

Rzadko: przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka i potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni

Niezbyt często: miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka, uogólnione bóle i astenia

Rzadko: dreszcze, bóle w klatce piersiowej i objawy grypopodobne

Dostępne dane z badań kontrolowanych placebo i z badań otwartych wskazują, że częstość występowania nudności i innych często notowanych klinicznych zdarzeń niepożądanych stale zmniejsza się w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia zydowudyną.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doświadczenia na temat przedawkowania preparatu Combivir. Nie określono charakterystycznych objawów podmiotowych i przedmiotowych po ostrym przedawkowaniu zydowudyny lub lamiwudyny poza tymi, które wymieniono w punkcie dotyczącym działań niepożądanych. Nie było przypadków zgonów i wszyscy pacjenci powracali do zdrowia.

W przypadku przedawkowania leku należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy toksyczności (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować rutynowe postępowanie objawowe.

Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w przypadku jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, chociaż taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na wydalanie zydowudyny, natomiast zwiększają wydalanie jej metabolitu glukuronidowego.

W celu uzyskania szczegółowych informacji lekarz powinien zapoznać się z informacjami dotyczącymi lamiwudyny i zydowudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, preparaty złożone, kod ATC: J05AR01

Lamiwudyna i zydowudyna są analogami nukleozydów, które wykazują działanie przeciwko wirusowi HIV. Ponadto lamiwudyna wykazuje działanie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Obydwa leki są przekształcane wewnątrzkomórkowo do ich aktywnych pochodnych odpowiednio 5'-trójfosforanu (TP) lamiwudyny i 5'-TP zydowudyny. Główny mechanizm ich działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Lamiwudyna-TP i zydowudyna-TP hamują selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; lamiwudyna wykazuje także działanie przeciwko opornym na zydowudynę wyizolowanym z materiału klinicznego wirusom HIV. Lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną wykazuje w hodowlach komórkowych synergiczne działanie przeciwko wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego.

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwwirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabeżdą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwwirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szcążtkową aktywność przeciwwirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydowych leków przeciwwirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwwirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwwirusowe na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę i zalcytabinę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku. Oporność w stosunku do analogów tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest wywołana przez stopniową kumulację, aż do sześciu specyficznych

mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 odwrotnej transkryptazy HIV. Wirusy nabywają fenotypową oporność w stosunku do analogów tymidyny poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej czterech z sześciu mutacji. Same mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej w stosunku do jakiegokolwiek innego nukleozydu, co umożliwia następnie zastosowanie jakiegokolwiek innego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

Dwa rodzaje oporności wielolekowej, pierwszy cechujący się mutacjami w kodonach 62, 75, 77, 116 i 151 odwrotnej transkryptazy wirusa HIV i drugi, obejmujący mutację T69S wraz z wstawieniem 6 par zasad w tej samej pozycji, powodują fenotypową oporność w stosunku do AZT, jak również w stosunku do innych dopuszczonych do obrotu nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Każdy z tych dwu rodzajów mutacji oporności wielonukleozydowej poważnie ogranicza przyszłe opcje terapeutyczne.

Doświadczenia kliniczne

W badaniach klinicznych lamiwudyna w połączeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i wzrost liczby komórek CD₄. Wyniki końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka postępu choroby i umieralności.

Lamiwudyna i zydowudyna są szeroko stosowane jako składniki terapii przeciwretrowirusowej, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI - nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) lub z innych grup (PI - inhibitory proteazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Zestawy wielolekowe terapii przeciwretrowirusowej zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano leków przeciwretrowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie opornych na zydowudynę mutantów u osób uprzednio nie leczonych przeciwretrowirusowo. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę i zydowudynę z jednoczesnym dodatkowym leczeniem przeciwretrowirusowym lub bez niego i u których występują mutanty wirusa M184V, także następuje opóźnienie powstawania mutacji powodujących oporność na zydowudynę i stawudynę (mutacje analogów tymidyny; ang. Thymidine Analogue Mutations - TAM).

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę i zydowudynę, a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę lub zydowudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę działa skutecznie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych, patrz informacja dotycząca preparatu Zeffix). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg raz na dobę (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wykazuje skuteczność.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Lamiwudyna i zydowudyna są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego. Biodostępność lamiwudyny po podaniu doustnym u dorosłych mieści się zazwyczaj w przedziale 80-85%, a zydowudyny w przedziale 60-70%.

W badaniu biorównoważności porównano Combivir z lamiwudyną w dawce 150 mg i zydowudyną w dawce 300 mg, podawanymi jednocześnie w tabletkach. Badano także wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania leku. Stwierdzono, że preparat Combivir podany na czczo wykazuje biorównoważność w stosunku do lamiwudyny 150 mg i zydowudyny 300 mg podawanych w oddzielnych tabletkach.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki preparatu Combivir zdrowym ochotnikom średnie (CV) wartości C_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiły odpowiednio 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) oraz 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %) i odpowiadające wartości AUC wynosiły odpowiednio 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20%) i 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%). Średnia wartość t_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiła odpowiednio 0,75 (0,50-2,00) godziny i 0,50 (0,25-2,00) godziny. Po podaniu preparatu Combivir z pokarmem, wchłanianie lamiwudyny i zydowudyny (wyrażone wartościami $AUC_{0-\infty}$) oraz wyliczone okresy półtrwania były podobne jak po podaniu na czczo, chociaż szybkość wchłaniania (wyrażona wartościami C_{max} i t_{max}) była mniejsza. Opierając się na tych danych można zalecać podawanie preparatu Combivir niezależnie od posiłków.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Dystrybucja: Z badań nad dożylnym podawaniem lamiwudyny i zydowudyny wynika, że średnia objętość dystrybucji dla lamiwudyny i zydowudyny wynosi odpowiednio 1,3 l/kg i 1,6 l/kg. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w ograniczonym stopniu wiąże się z albuminami osocza (<36% albumin surowicy *in vitro*). Zydowudyna wiąże się z białkami osocza w zakresie od 34% do 38%. Nie oczekuje się występowania interakcji preparatu Combivir na drodze wypierania w miejscach wiązania z białkami osocza.

Wyniki badań wskazują, że lamiwudyna i zydowudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń PMR/surowica lamiwudyny i zydowudyny po 2-4 godzinach od podania doustnego wynosiły odpowiednio około 0,12 i 0,5. Faktyczny zakres przenikania lamiwudyny do OUN oraz jego związek ze skutecznością kliniczną nie jest znany.

Metabolizm: Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Głównym metabolitem zydowudyny, występującym zarówno w osoczu jak i w moczu, jest 5'-glukuronid, który stanowi około 50-80% podanej dawki wydalanej z moczem. Jako metabolit zydowudyny podawanej dożylnie zidentyfikowano 3'-amino-3'-deoksytymidynę (AMT).

Wydalenie: Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensem nerkowym (>70%) zachodzącym z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Zmniejszenie dawek jest wymagane u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

W badaniach zydowudyny podawanej dożylnie stwierdzono, że średnie wartości okresu półtrwania w osoczu w fazie końcowej oraz średniego klirensu ogólnoustrojowego wynosiły odpowiednio 1,1 godziny i 1,6 l/h/kg. Klirens nerkowy zydowudyny określono na około 0,34 l/h/kg, co wskazuje na znaczny udział w wydalaniu przez nerki przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Stężenie zydowudyny w osoczu wzrasta u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Farmakokinetyka u dzieci: u dzieci powyżej 5.-6. miesiąca życia, profil farmakokinetyczny zydowudyny jest podobny do tego występującego u dorosłych. Zydowudyna jest dobrze wchłaniana z jelita we wszystkich zakresach dawek stosowanych u dzieci i dorosłych, a biodostępność wynosiła 60-74% z wartością średnią 65%. Po podaniu dawki 120 mg zydowudyny (w postaci roztworu)/ m^2 powierzchni ciała i 180 mg/m^2 powierzchni ciała $C_{ss,max}$ wynosiło odpowiednio 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) i 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$). Podawanie u dzieci dawki 180 mg/m^2 cztery razy na dobę powodowało podobne narażenie układowe (24 godz. AUC 40,0 h μM or 10,7 h $\mu\text{g/ml}$) jak dawki 200 mg u dorosłych sześć razy na dobę (40,7 h μM or 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

U sześciorga dzieci w wieku od 2 do 13 lat, zakażonych wirusem HIV, otrzymujących 120 mg/m² zydowudyny trzy razy na dobę, a następnie po zmianie dawki 180 mg/m² dwa razy na dobę oceniano parametry farmakokinetyczne zydowudyny w osoczu. Narażenie układowe (dobowe AUC i C_{max}) w osoczu w schemacie dawkowania dwa razy na dobę okazało się być równoważne do podawania tej samej dawki dobowej w schemacie dawkowania trzy razy na dobę [Bergshoeff, 2004].

Farmakokinetyka lamiwudyny u dzieci zasadniczo jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Jednak całkowita biodostępność (około 55%-65%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ponadto wartości klirensu ogólnoustrojowego były większe u dzieci młodszych i zmniejszały się z wiekiem, osiągając u dzieci w wieku 12 lat wartości takie, jak u dorosłych. Z powodu tych różnic zalecana dawka lamiwudyny u dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia, o masie ciała mniejszej niż 30 kg wynosi 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawka ta zapewnia osiągnięcie średniej wartości AUC₀₋₁₂ w przedziale od 3800 do 5300 ng·h/ml. Ostatnio uzyskane dane wskazują, że ekspozycja u dzieci w wieku < 6 lat może być zmniejszona o około 30% w porównaniu do innych grup wiekowych. Są oczekiwane dalsze dane odnoszące się do tego zagadnienia. Obecnie dostępne dane nie wskazują na to, że lamiwudyna jest mniej skuteczna w tej grupie wiekowej.

Farmakokinetyka w ciąży: Właściwości farmakokinetyczne zydowudyny i lamiwudyny w ciąży były podobne do obserwowanych u kobiet nie będących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Klinicznie znaczącymi skutkami skojarzonego podawania lamiwudyny i zydowudyny były: niedokrwistość, neutropenia i leukopenia.

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydów, wykazują aktywność w testach w badaniach *in vitro* na komórkach ssaków, np. chłoniaka mysiego.

Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia leku w surowicy są 40-50 razy wyższe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Zydowudyna wykazuje po wielokrotnym podawaniu doustnym uszkadzający wpływ na chromosomy w teście mikrojądrowym u myszy. Limfocyty krwi obwodowej u pacjentów z AIDS otrzymujących zydowudynę wykazują zwiększoną liczbę uszkodzeń chromosomów.

Badanie pilotażowe wykazało, że zydowudyna jest włączana do jądrowego DNA leukocytów u dorosłych, w tym u kobiet ciężarnych przyjmujących zydowudynę w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w celu zapobieżenia przeniesienia wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów krwi pępowinowej noworodków matek leczonych zydowudyną. Badanie przełożyskowej genotoksyczności przeprowadzone u małą porównywało samą zydowudynę ze skojarzeniem zydowudyny i lamiwudyny; ekspozycja na te leki odpowiadała występującej u ludzi. W badaniu tym wykazano, że w płodach narażonych w macicy na skojarzone działanie leków utrzymuje się wyższy poziom włączania analogów nukleozydów do DNA wielu narządów płodu i wykazano większą ilość skróceń telomerów, niż w płodach narażonych na działanie samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie jest znane.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego skojarzenia lamiwudyny z zydowudyną.

Podczas długotrwałego, doustnego podawania lamiwudyny w badaniach na szczurach i myszach nie wykazano jakiegokolwiek działania rakotwórczego.

W badaniach rakotwórczości zydowudyny podawanej doustnie myszom i szczurom obserwowano występowanie późnych nowotworów nabłonkowych pochwy. Przeprowadzane następnie wewnątrzpochwowe badania rakotwórczości potwierdziły hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałej ekspozycji nabłonka pochwy gryzoni na wysokie stężenia niezmetabolizowanej

zydowudyny w moczu. Nie stwierdzono innych nowotworów związanych z działaniem zydowudyny niezależnie od płci jak i gatunku.

Dodatkowo przeprowadzono dwa przełożyskowe badania rakotwórczości u myszy. W jednym badaniu przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych zydowudyna była podawana ciężarnym myszom do maksymalnej tolerowanej dawki dobowej, od 12 do 18 dnia ciąży. W okresie roku po porodzie występowała zwiększona częstość nowotworów płuc, wątroby i żeńskiego układu rozrodczego u potomstwa narażonego na najwyższe poziomy dawek (420 mg/kg masy ciała).

W drugim badaniu myszom podawano zydowudynę od 10 dnia ciąży w okresie prenatalnym w dawce do 40 mg/kg/mc. przez 24 miesiące. Zmiany zależne od podawanej substancji były ograniczone do późno występujących nowotworów nabłonkowych pochwy, które były obserwowane z podobną częstością i w tym samym czasie jak w standardowych badaniach rakotwórczości po podaniu doustnym. To drugie badanie nie dostarczyło dowodów, że zydowudyna działa jako przełożyskowy karcinogen.

W podsumowaniu należy uznać, że zwiększenie częstości występowania nowotworów w pierwszym, przełożyskowym badaniu rakotwórczości wskazuje na potencjalne ryzyko, które należy rozważyć w stosunku do potwierdzonych korzyści leczniczych.

W badaniach toksycznego wpływu lamiwudyny na reprodukcję wykazano dowody zwiększania liczby wczesnych śmierci płodów u królików przy względnie małej ekspozycji układowej, porównywalnej z uzyskiwaną u człowieka, ale nie u szczurów, nawet przy bardzo dużej ekspozycji układowej. Zydowudyna miała podobne działanie na oba gatunki, ale tylko przy bardzo dużej ekspozycji układowej. Lamiwudyna nie była teratogenna w badaniach na zwierzętach. Zydowudyna w dawkach toksycznych dla matek podawana szczurom w okresie organogenezy, powodowała zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. Po zastosowaniu niższych dawek zydowudyny nie obserwowano występowania wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Skrobi glikolan sodowy

Krzemu koloidalny dwutlenek

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)

Dwutlenek tytanu (E171)

Makrogol 400

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartoniki z nalepką gwarantującą nienaruszalność opakowania zawierające blistry z polichlorku winylu/folii aluminiowej lub białą butelkę z polietylenu o dużej gęstości, z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18 marca 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Glaxo Operations U.K. Limited, (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ,
Wielka Brytania

lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt będzie w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, opisanego w wersji 7.2, przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 01 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem wszystkich późniejszych zmian uzgodnionych z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualny profil bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka.

W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub

minimalizacji ryzyka.
Na żądanie EMEA

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera:
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
Tabletki z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
I PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/058/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

combivir

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera:
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
Tabletki z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
I PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/058/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera:
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
Tabletki z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
I PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/058/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

combivir

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna/zydowudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane *lamiwudyna/zydowudyna*

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.

Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Combivir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Combivir
3. Jak stosować lek Combivir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Combivir
6. Inne informacje

1. Co to jest Combivir i w jakim celu się go stosuje

Combivir jest stosowany w leczeniu zakażeń wirusem ludzkiego upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Combivir zawiera dwie substancje czynne stosowane w leczeniu zakażeń HIV: lamiwudynę i zydowudynę. Obie te substancje należą do grupy leków przeciwwretrowirusowych, nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Combivir nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Combivir w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Combivir

Kiedy nie stosować leku Combivir

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Combivir (*wymienionych w punkcie 6*).
- jeśli u pacjenta występuje **bardzo mała liczba czerwonych krwinek** (*niedokrwistość*) lub **bardzo mała liczba białych krwinek** (*neutropenia*).

➔ **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Combivir

Niektórzy pacjenci stosujący Combivir lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Combivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby)
 - jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet)
 - jeśli pacjent **choruje na cukrzycę** i stosuje insulinę.
- ➔ **Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być poważne. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Combivir.

- ➔ **Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.**

Ochrona innych ludzi

Zakażenie HIV może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł do wstrzykiwań). Stosowanie leku Combivir nie zapobiega przeniesieniu wirusa HIV na inne osoby. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem HIV:

- **należy używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Stosowanie innych leków

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie przyjmowanych lub przyjmowanych ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Combivir, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Combivir:

- stawudyna lub zalcytabina, stosowane w leczeniu **zakażeń HIV**
 - rybawiryne lub iniekcje gancyklowiru lub foskarnetu, stosowane w leczeniu **zakażeń wirusowych**
 - duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyku.
- ➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.**

Niektóre leki mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych lub nasilić już występujące.

Są to:

- walproinian sodu, stosowany w leczeniu **padaczki**
- interferon, stosowany w leczeniu **zakażeń wirusowych**
- pirymetamina, stosowana w leczeniu **malarii** i innych zarażeń pasożytniczych
- dapson, stosowany w zapobieganiu **zapaleniu płuc** i w leczeniu zakażeń skóry
- flukonazol lub flucytozyna, stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**, takich jak **drożdżycyca**
- pentamidyna lub atowakwon, stosowane w leczeniu zarażeń pasożytniczych, takich jak **pneumocystodoza**

- amfoterycyna lub ko-trymoksazol, stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych i grzybiczych**
 - probenecyd, stosowany w leczeniu **dny** oraz podobnych schorzeń i stosowany jednocześnie z niektórymi antybiotykami, w celu zwiększenia ich efektywności
 - **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**
 - winkrystyna, winblastyna lub doksorubicyna, stosowane w leczeniu **nowotworów**.
- ➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego** jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Niektóre leki oddziałują z lekiem Combivir.

Należą do nich:

- **klarytromycyna**, antybiotyk
- ➔ Jeśli pacjent stosuje klarytromycynę, powinien przyjmować jej dawkę co najmniej 2 godziny przed zażyciem lub po zażyciu leku Combivir.
- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**
- ➔ Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**. Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Combivir.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń, dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowania leku Combivir podczas ciąży.

Combivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka zaszła w ciążę w czasie stosowania leku Combivir, lekarz może zalecić dodatkowe badania płodu, (w tym badania krwi) w celu upewnienia się, że jego rozwój jest prawidłowy.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki z grupy NRTI (leki takie jak Combivir) możliwość zakażenia wirusem HIV jest zmniejszona. Korzyść ta przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić dzieci piersią, ponieważ może dojść do przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią

➔ **Powinna niezwłocznie poradzić się lekarza prowadzącego.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Combivir może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane zaburzające zdolność koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent czuje się dobrze.

3. Jak stosować lek Combivir

Combivir należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Combivir można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Combivir pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

➔ **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Combivir bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Jakie dawki należy stosować

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Combivir to **1 tabletkę dwa razy na dobę**.

Tabletki należy przyjmować w regularnych odstępach czasu, z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej tabletki.

Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg

Zwykle stosowaną początkową dawką leku Combivir jest pół ($\frac{1}{2}$) tabletki rano i cała tabletkę wieczorem.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg

Zwykle stosowaną początkową dawką leku Combivir jest pół ($\frac{1}{2}$) tabletki rano i pół ($\frac{1}{2}$) tabletki wieczorem.

U dzieci o masie ciała poniżej 14 kg lamiwudynę i zydowudynę (składniki leku Combivir) należy podawać oddzielnie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Combivir

Jeśli pacjent przypadkowo przyjął większą niż zalecana dawkę leku Combivir należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym oddziałem doraźnej pomocy medycznej w celu uzyskania dalszych porad.

Pominięcie zastosowania leku Combivir

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Dalej kontynuować leczenie, jak przedtem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe objawy niepożądane

Jak każdy lek, Combivir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek Combivir, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Combivir podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

➔ Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Bardzo częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów:

- ból głowy
- nudności.

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- wymioty
- biegunka
- ból brzucha
- utrata apetytu
- zawroty głowy
- zmęczenie, osłabienie
- gorączka (wysoka temperatura)
- ogólne złe samopoczucie
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu
- bóle stawów
- kaszel
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar
- wysypka
- wypadanie włosów.

Częste objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia lub leukopenia*)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zwiększenie we krwi stężenia *bilirubiny* (substancja wytwarzana w wątrobie), mogące spowodować żółte zabarwienie skóry.

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

- uczucie duszności
- wiatry (wzdęcie)
- świąd
- osłabienie mięśni

Niezbyt częste objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*), lub zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (*pancytopenia*).

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- zaburzenia dotyczące wątroby, jak żółtaczką, powiększenie wątroby lub stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
- kwasica mleczanowa (*patrz następny punkt, 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'*)
- zapalenie trzustki
- ból w klatce piersiowej; choroba mięśnia sercowego (*kardiomiopatia*)
- drgawki (napady padaczkowe)
- uczucie depresji, niepokój, trudności z koncentracją, uczucie senności
- niestrawność, zaburzenia smaku
- zmiana zabarwienia paznokci i skóry lub wewnątrz jamy ustnej
- objawy grypopodobne - dreszcze i wzmożona potliwość
- uczucie cierpięcia skóry, mrowienie
- uczucie osłabienia kończyn
- rozpad tkanki mięśniowej
- drętwienia
- częste oddawanie moczu

- powiększenie piersi u mężczyzn.

Rzadkie objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą
- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*czysta aplazja czerwonych krwinek*).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

Bardzo rzadkie objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych lub białych (*niedokrwistość aplastyczna*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

- ➔ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę**, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Combivir, może wywoływać podczas leczenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia poważnych zakażeń (zakażenie oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwi zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania leku Combivir:

- ➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić zmiany w sylwetce

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciw HIV mogą wystąpić zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- zanik tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy;
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy pępka (brzuch) lub w piersiach, lub w narządach wewnętrznych;
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej może wystąpić na karku (tak zwany bawoli kark).

Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane. Jeśli pacjent zauważy zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- ➔ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Kwasica mleczanowa to rzadkie, ale ciężkie działanie niepożądane

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Combivir lub inne podobne leki (NRTI) rozwija się stan zwany kwasicą mleczanową wraz z powiększeniem wątroby.

Kwasica mleczanowa spowodowana jest nagromadzeniem kwasu mlekowego w organizmie.

Występuje rzadko; jeżeli wystąpi, to zazwyczaj rozwija się po kilku miesiącach leczenia. Może stanowić zagrożenie życia, spowodowane uszkodzeniem narządów wewnętrznych.

Kwasica mleczanowa występuje częściej u osób z chorobą wątroby lub otyłych (z dużą nadwagą), zwłaszcza u kobiet.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- **głębokie, szybkie oddechy, utrudnione oddychanie**
- **senność**
- **drętwienie lub osłabienie kończyn**
- **nudności, wymioty**
- **ból brzucha.**

Podczas leczenia lekarz prowadzący będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia objawów, które mogą świadczyć o rozwoju kwasicy mleczanowej. Jeśli u pacjenta pojawi się którykolwiek z wymienionych powyżej lub innych niepokojących objawów:

➔ **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane martwicą kości. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami
- piją alkohol
- mają bardzo słaby układ odpornościowy
- mają nadwagę.

Objawy, martwicy kości obejmują:

- **szttywność stawów**
- **bóle** (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach)
- **trudności w poruszaniu się.**

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

➔ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Inne objawy mogące ujawnić się w wynikach badań

Skojarzone leczenie przeciw HIV może również powodować:

- **zwiększenie stężenia kwasu mlekowego** we krwi, co rzadko może prowadzić do kwasicy mleczanowej
- **zwiększenie stężenia cukru i tłuszczów** (trójglicerydów i cholesterolu) we krwi
- **oporność na insulinę** (jeśli pacjent choruje na cukrzycę może być konieczna zmiana dawki insuliny, aby utrzymać właściwe stężenie cukru we krwi).

5. Jak przechowywać lek Combivir

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Combivir po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Jeśli pacjentowi pozostały tabletki Combivir, które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać ich kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Combivir

Substancjami czynnymi leku są lamiwudyna i zydowudyna. Ponadto lek zawiera

- *Rdzeń tabletki*: celuloza mikrokrystaliczna, skrobi glikolan sodowy (bezglutenowy), magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny.
- *Otoczka tabletki*: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol 400, polisorbat 80.

Jak wygląda lek Combivir i co zawiera opakowanie

Combivir tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach z nalepką gwarantującą nienaruszalność opakowania zawierającego 60 tabletek w blistrach. Tabletki są koloru białego lub prawie białego, kształtu kapsułki, powlekane, z kreską dzielącą, z wytłoczeniem GXFC3 po obu stronach.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

Glaxo Operations UK Limited
(działający jako Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW9 9GS
Wielka Brytania

lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

VIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
FI.PT@gsk.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208
www.gsk.ro

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.