

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Combivir 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg ζιδοβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 150/300 mg περιέχει 0,945 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, σε σχήμα κάψουλας, διχοτομούμενα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν ανάγλυφα και στις δύο πλευρές την ένδειξη “GXFC3”.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Combivir ενδείκνυται στην αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού, για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV) (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Combivir μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς φαγητό.

Για να διασφαλισθεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης, το(α) δισκίο(α) πρέπει ιδανικά να καταπίνεται(ονται) χωρίς να θρυμματισθεί(ούν). Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, τα δισκία μπορούν να θρυμματισθούν και να προστεθούν σε μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού, που πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη αμέσως (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ενήλικοι και έφηβοι βάρους τουλάχιστον 30 kg

Η συνιστώμενη δόση του Combivir είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά βάρους μεταξύ 21 kg έως 30 kg

Η συνιστώμενη από του στόματος δόση Combivir είναι μισό δισκίο το πρωί και ένα ολόκληρο δισκίο το βράδυ.

Παιδιά βάρους 14 έως 21 kg

Η συνιστώμενη από του στόματος δόση Combivir είναι μισό δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Το δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους 14-30 kg βασίζεται πρωτίστως σε φαρμακοκινητικά μοντέλα και υποστηρίζεται από δεδομένα κλινικών μελετών χρησιμοποιώντας τα ξεχωριστά συστατικά λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη. Φαρμακοκινητική υπερέκθεση στη ζιδοβουδίνη μπορεί να εμφανισθεί, επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν εμφανισθεί γαστρεντερική δυσανεξία σε ασθενείς βάρους 21-30 kg, μπορεί να εφαρμοσθεί εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα με μισό δισκίο δύο φορές την ημέρα στην προσπάθεια να βελτιωθεί η ανεκτικότητα.

Τα δισκία Combivir δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά βάρους μικρότερου των 14 kg, επειδή οι δόσεις δεν μπορούν να ρυθμιστούν κατάλληλα για το βάρος του παιδιού. Στους ασθενείς αυτούς η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη θα πρέπει να λαμβάνονται ως ξεχωριστά σκευάσματα σύμφωνα με τις συνταγογραφικές δοσολογικές συστάσεις για αυτά τα προϊόντα. Για αυτούς τους ασθενείς και για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, υπάρχουν διαθέσιμα πόσιμα διαλύματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης.

Για καταστάσεις όπου απαιτείται διακοπή της θεραπείας ενός από τις δραστικές ουσίες του Combivir, ή μείωση της δόσης, υπάρχουν διαθέσιμα ξεχωριστά σκευάσματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε δισκία/καψάκια και πόσιμο διάλυμα.

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης κάθαρσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  mL/min). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις ξεχωριστές συνταγογραφικές πληροφορίες αυτών των φαρμάκων.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με κίρρωση δείχνουν ότι μπορεί να υπάρξει συσσώρευση ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια λόγω της μειωμένης ικανότητας γλυκουρονιδίωσης. Τα δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της ζιδοβουδίνης, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις ξεχωριστές συνταγογραφικές πληροφορίες αυτών των φαρμάκων.

#### Ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας της ζιδοβουδίνης, αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πέσουν χαμηλότερα από 9 g/dL ή 5,59 mmol/L ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων πέσει κάτω από  $1,0 \times 10^9/L$  (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Επειδή η ρύθμιση της δοσολογίας με το Combivir δεν είναι δυνατή, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις ξεχωριστές συνταγογραφικές πληροφορίες αυτών των φαρμάκων.

#### Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα εξειδικευμένα. Επειδή όμως λόγω ηλικίας μπορεί να υπάρχουν αλλαγές, όπως μείωση της νεφρικής λειτουργίας και αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ομάδα ηλικιών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ζιδοβουδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με παθολογικά χαμηλό αριθμό ουδετεροφίλων ( $<0,75 \times 10^9/L$ ), ή παθολογικά χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ( $< 7,5 \text{ g/dL}$  ή  $4,65 \text{ mmol/L}$ ). Το Combivir αντενδείκνυται επομένως σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη, συμπεριλαμβάνονται σε αυτό το τμήμα. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που να σχετίζονται με το συνδυασμό Combivir.

Συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά σκευάσματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης, σε περιπτώσεις όπου η ρύθμιση της δοσολογίας είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ιατρός θα πρέπει να συμβουλευθεί τα φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Η συγχορήγηση σταβουδίνης και ζιδοβουδίνης θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

##### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν το Combivir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης. Συνεπώς οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με HIV λοίμωξη.

##### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία (η οποία συνήθως έπεται της ουδετεροπενίας) μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ζιδοβουδίνη. Αυτές εμφανίζονται πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις ζιδοβουδίνης (1200-1500 mg/ημέρα) και σε ασθενείς με πτωχές μυελικές εφεδρείες πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο. Γι' αυτό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά οι αιματολογικές παράμετροι, (βλέπε παράγραφο 4.3) σε ασθενείς που λαμβάνουν Combivir. Αυτές οι αιματολογικές εκδηλώσεις δεν παρατηρούνται συνήθως πριν από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας. Για ασθενείς με συμπτωματική HIV νόσο προχωρημένου σταδίου, συνιστάται γενικά να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και τουλάχιστον κάθε μήνα στη συνέχεια.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη σε πρώιμο στάδιο, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές. Ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενή, μπορεί να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις λιγότερο συχνά, για παράδειγμα κάθε έναν με τρεις μήνες. Επιπροσθέτως μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας της ζιδοβουδίνης, σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας ή μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Combivir, ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού των οστών (π.χ. αιμοσφαιρίνη  $<9 \text{ g/dL}$  ( $5,59 \text{ mmol/L}$ ) ή αριθμό ουδετερόφιλων  $<1,0 \times 10^9/L$ ) (βλέπε παράγραφο 4.2). Επειδή η ρύθμιση της δοσολογίας με το Combivir δεν είναι δυνατόν να γίνει, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις ξεχωριστές συνταγογραφικές πληροφορίες αυτών των φαρμάκων.

##### Παγκρεατίτιδα

Περιστατικά παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη. Ωστόσο, είναι ασαφές αν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στην αντιϊκή θεραπεία ή την υποκείμενη HIV νόσο. Η θεραπεία με το Combivir θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν τα κλινικά σημεία, συμπτώματα ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

##### Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση συνήθως συνδεόμενη με ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχει αναφερθεί με τη χρήση ζιδοβουδίνης. Πρώιμα συμπτώματα (συμπτωματική υπεργαλακταιμία) περιλαμβάνουν ήπια δυσπεπτικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος), μη ειδική κακουχία, απώλεια ορέξεως, απώλεια βάρους, συμπτώματα εκ του αναπνευστικού (ταχύπνοια) ή νευρολογικά συμπτώματα (περιλαμβανομένης κινητικής αδυναμίας).

Η γαλακτική οξέωση έχει υψηλή θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η γαλακτική οξέωση γενικά εμφανίστηκε μετά από λίγους ή μερικούς μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπεργαλακταιμία και μεταβολική/γαλακτική οξέωση, προοδευτική ηπατομεγαλία, ή ραγδαία αυξανόμενα επίπεδα αμινοτρανσφερασών.

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται ζιδοβουδίνη σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν επίσης μολυνθεί από ηπατίτιδα C και κάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να αποτελούν ομάδα ιδιαίτερου κινδύνου.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

#### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσι(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσι(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

#### Λιποατροφία

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη έχει συσχετιστεί με απώλεια υποδόριου λίπους, η οποία έχει συνδεθεί με μιτοχονδριακή τοξικότητα. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της λιποατροφίας σχετίζονται με την αθροιστική έκθεση. Αυτή η απώλεια λίπους, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στο πρόσωπο, στα άκρα και στους γλουτούς, ενδέχεται να μην είναι αναστρέψιμη ύστερα από μετάβαση σε ένα σχήμα που δεν περιέχει ζιδοβουδίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για σημεία λιποατροφίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζιδοβουδίνη και προϊόντα που περιέχουν ζιδοβουδίνη (Combivir και Trizivir). Εάν υπάρχει υποψία για ανάπτυξη λιποατροφίας, θα πρέπει να γίνεται μετάβαση σε ένα εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε

ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιρικά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (συχνά αναφέρεται ως PCP). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάωτα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Ηπατική νόσος

Εάν η λαμβουδίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για τη θεραπεία του HIV και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμη στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Zeffix.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζιδοβουδίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν το Combivir διακοπεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον HBV, συνιστάται περιοδικός έλεγχος για 4 μήνες τόσο της ηπατικής λειτουργίας όσο και των δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV, καθώς διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα παροξυσμό της ηπατίτιδας.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

### Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C

Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5)

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει

να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Το Combivir δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη.

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Χορήγηση σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Combivir μπορεί να παρουσιάσουν 1,6 έως 3,3 φορές υψηλότερη έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC) από τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  mL/min. Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που συγκρίνουν το Combivir με τα επιμέρους συστατικά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που έλαβαν προσαρμοσμένη δόση λαμβουδίνης. Στις αρχικές εγκριτικές δοκιμές της λαμβουδίνης σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη, υψηλότερες εκθέσεις λαμβουδίνης συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά αιματολογικής τοξικότητας (ουδετεροπενία και αναιμία), αν και η διακοπή λόγω ουδετεροπενίας ή αναιμίας εμφανίστηκε καθεμία σε  $<1\%$  των ατόμων. Ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη (όπως γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές).

Οι ασθενείς με παρατεταμένη κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Combivir θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη, ιδίως αιματολογικές τοξικότητες. Εάν εμφανιστεί νέα ή επιδεινούμενη ουδετεροπενία ή αναιμία, ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης της λαμβουδίνης, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες της λαμβουδίνης η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το Combivir. Το Combivir θα πρέπει να διακόπτεται και τα επιμέρους συστατικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος.

#### Εκδοχα

##### *Νάτριο*

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Combivir περιέχει λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Combivir. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης.

Η ζιδοβουδίνη μεταβολίζεται κυρίως από UGT ένζυμα. Η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων των UGT ενζύμων μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη ζιδοβουδίνη. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται δια των νεφρών. Η ενεργός νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω οργανικών κατιονικών μεταφορέων (OCTs). Η συγχορήγηση λαμβουδίνης με αναστολείς OCT ή νεφροτοξικά φάρμακα μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λαμβουδίνη.

Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη δεν μεταβολίζονται σημαντικά από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P<sub>450</sub> (όπως το CYP 3A4, CYP 2C9 ή το CYP 2D6) ούτε αναστέλλουν ή επάγουν αυτό το σύστημα ενζύμων. Ως εκ τούτου, υπάρχει μικρή πιθανότητα να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, όπως αναστολείς πρωτεάσης, μη- νουκλεοσιδικούς αναστολείς καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από κύρια ενζυμικά συστήματα του P<sub>450</sub>.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Ο παρακάτω κατάλογος δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

| Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή                                                                                     | Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)                                                                                       | Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Διδανοσίνη /Λαμβουδίνη                                                                                               | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Διδανοσίνη /Ζιδοβουδίνη                                                                                              | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Σταβουδίνη /Λαμβουδίνη                                                                                               | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       | Ο συνδυασμός δεν συνιστάται.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Σταβουδίνη /Ζιδοβουδίνη                                                                                              | In vitro ανταγωνισμός της αντί HIV δράσης μεταξύ σταβουδίνης και ζιδοβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα και των δύο φαρμάκων. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ                                                                                           |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ατοβακόνη /Λαμβουδίνη                                                                                                | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       | Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ατοβακόνη /Ζιδοβουδίνη (750 mg δύο φορές την ημέρα με φαγητό/200 mg τρεις φορές την ημέρα)                           | Ζιδοβουδίνη AUC ↑33%<br>Ατοβακόνη AUC ↔                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Κλαριθρομυκίνη /Λαμβουδίνη                                                                                           | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       | Ξεχωριστή χορήγηση Combivir και κλαριθρομυκίνης με διαφορά τουλάχιστον 2 ωρών.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Κλαριθρομυκίνη /Ζιδοβουδίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα/100 mg κάθε 4 ώρες)                                          | Ζιδοβουδίνη AUC ↓12%                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη) /Λαμβουδίνη (160mg/800mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300mg μονή δόση) | Λαμβουδίνη: AUC ↑40%<br><br>Τριμεθοπρίμη: AUC ↔<br>Σουλφομεθοξαζόλη: AUC ↔<br><br>(αναστολή του οργανικού κατιονικού μεταφορέα)                       | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του Combivir, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).<br><br>Όταν απαιτείται η συγχορήγηση με κο-τριμοξαζόλη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Οι υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης για τη θεραπεία της πνευμονίας από <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) και της τοξοπλάσμωσης δεν έχουν μελετηθεί και θα πρέπει να αποφεύγονται. |
| Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη) /Ζιδοβουδίνη                                                          | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ                                                                                                      |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Φλουκοναζόλη /Λαμβουδίνη                                                                                             | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                       | Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Φλουκοναζόλη /Ζιδοβουδίνη (400 mg άπαξ ημερησίως /200 mg τρεις φορές την ημέρα)                                      | Ζιδοβουδίνη AUC ↑74%<br><br>(αναστολή της UGT)                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



| Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή                                                                | Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)                                                                                                                     | Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ                                                                              |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |
| ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ/ ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                        | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.                                                                                                                |
| ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ (600mg άπαξ ημερησίως /200 mg τρεις φορές την ημέρα)                   | ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ AUC ↓48% (επαγωγή της UGT)                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                       |
| ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |
| ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ /ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                     | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.                                                                                                                |
| ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ                                                                     | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.<br><br>Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων ζιδοβουδίνης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT.                                                  |                                                                                                                                                                       |
| ΦΑΙΝΥΝΤΟΪΝΗ /ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                        | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     | Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της φαινυντοΐνης.                                                                                                                     |
| ΦΑΙΝΥΝΤΟΪΝΗ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ                                                                        | ΦΑΙΝΥΝΤΟΪΝΗ AUC ↑↓                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                       |
| ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ /ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                      | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     | Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή . Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). |
| ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ (250 mg ή 500 mg τρεις φορές την ημέρα/100 mg τρεις φορές την ημέρα) | ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ AUC ↑80% (αναστολή της UGT)                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                       |
| ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η1 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ)                                             |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |
| ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ /ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                         | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.<br><br>Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η ρανιτιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το σύστημα νεφρικών μεταφορέων οργανικών κατιόντων. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.                                                                                                                                    |
| ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ                                                                         | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |
| ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ /ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ                                                                         | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.<br><br>Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η σιμετιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το σύστημα νεφρικών μεταφορέων οργανικών κατιόντων. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.                                                                                                                                    |
| ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ /ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ                                                                         | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |

| Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή                                                        | Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Κλαδριβίνη/Λαμβουδίνη                                                                   | <p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.</p> <p><i>In vitro</i> η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης</p> | Επομένως η συγχορήγηση λαμβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ΟΠΙΟΕΙΔΗ                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Μεθαδόνη /Λαμβουδίνη                                                                    | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).</p> <p>Η ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης είναι απίθανη στους περισσότερους ασθενείς. Περιστασιακά μπορεί να χρειασθεί επαναρύθμιση της δόσης της μεθαδόνης.</p> |
| Μεθαδόνη /Ζιδοβουδίνη (30 έως 90 mg άπαξ ημερησίως/200 mg κάθε 4 ώρες)                  | Ζιδοβουδίνη AUC ↑43%<br>Μεθαδόνη AUC ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Προβενεσίδη /Λαμβουδίνη                                                                 | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).</p>                                                                                                                                                                  |
| Προβενεσίδη /Ζιδοβουδίνη (500 mg τέσσερις φορές την ημέρα/2mg/kg τρεις φορές την ημέρα) | Ζιδοβουδίνη AUC ↑106%<br><br>(αναστολή της UGT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ΔΙΑΦΟΡΑ                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Λαμβουδίνη                                  | <p>Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg</p> <p>Λαμβουδίνη:</p> <p>AUC ↓ 14%; 32%; 36%<br/>Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.</p>                                                                                                                                                                                                                                             | Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Combivir με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο                                                                           |

|  |  |                                                                                                           |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί. |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Συντομογραφίες: ↑ = Αύξηση; ↓=μείωση; ↔= όχι σημαντική μεταβολή; AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου; Cmax=μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση; CL/F=φαινομενική από του στόματος κάθαρση

Έχει αναφερθεί επίταση της αναιμίας λόγω της ριμπαβιρίνης, όταν η ζιδοβουδίνη αποτελεί μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί. Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε συνδυαστικό θεραπευτικό σχήμα ART, εάν αυτό χρησιμοποιείται ήδη. Αυτό θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας επαγόμενης από τη ζιδοβουδίνη.

Η συγχορήγηση, ιδιαίτερα η οξεία θεραπεία με δυνητικά νεφροτοξικά ή μυελοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. συστηματική χορήγηση πενταμιδίνης, δαψόνη, πυριμεθαμίνη, κο-τριμοξαζόλη, αμφοτερικίνη, φλουκυτοκίνη, γκανσικλοβίρη, ιντερφερόνη, βινκριστίνη, βινβλαστίνη και δοξορουμπισίνη) μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη. Εάν η συγχορήγηση Combivir με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα είναι απαραίτητη, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον μέτρα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας και των αιματολογικών παραμέτρων και εφόσον χρειασθεί θα πρέπει να μειωθεί η δοσολογία ενός η περισσότερων παραγόντων. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από κλινικές δοκιμές δεν δείχνουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη κατά τη συγχορήγηση με κοτριμοξαζόλη (βλέπε ανωτέρω πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις λαμβουδίνης και κοτριμοξαζόλης), αερόλυμα πενταμιδίνης, πυριμεθαμίνη και ασικλοβίρη σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, κατά την απόφαση χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης με HIV σε έγκυες γυναίκες και ακολούθως στη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στα νεογνά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία από έγκυες γυναίκες. Στην προκειμένη περίπτωση η χρήση της ζιδοβουδίνης σε εγκύους γυναίκες, με επακόλουθη θεραπεία των νεογνών βρεφών, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες που έλαβαν λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν υποδεικνύει δυσμορφική τοξικότητα (περισσότερες από 3000 εκβάσεις από εκθέσεις κατά το πρώτο τρίμηνο, από τις οποίες 2000 εκβάσεις περιελάμβαναν έκθεση τόσο σε λαμβουδίνη όσο και σε ζιδοβουδίνη). Ο κίνδυνος δυσμορφίας είναι μάλλον απίθανος για τους ανθρώπους βάσει του αναφερθέντος μεγάλου αριθμού δεδομένων.

Τα δραστικά συστατικά του Combivir μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA και η ζιδοβουδίνη δείξει ότι είναι διαπλακουντιακά καρκινογόνος, σε μία μελέτη σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα στις οποίες χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη όπως το Combivir και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

*Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία:* τα νουκλεοσιδικά και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIVαρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί κατά την ενδομήτρια ζωή και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

## Γαλουχία

Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που βρίσκονται στον ορό.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της λαμβουδίνης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg ζιδοβουδίνης σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV, η μέση συγκέντρωση ζιδοβουδίνης στο μητρικό γάλα και στον ορό ήταν παρόμοια.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

## Γονιμότητα

Ούτε η ζιδοβουδίνη ούτε η λαμβουδίνη έχουν δείξει στοιχεία διαταραχής της γονιμότητας σε μελέτες με άρρενες και θήλεις αρουραίους. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση τους στη ανθρώπινη γυναικεία γονιμότητα.

Στους άνδρες η ζιδοβουδίνη δεν έχει δείξει ότι επηρεάζει τον αριθμό, τη μορφολογία ή την κινητικότητα του σπέρματος.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια θεραπείας της νόσου HIV με λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ξεχωριστά ή σε συνδυασμό. Για πολλές από αυτές τις ενέργειες, είναι ασαφές αν οφείλονται στη λαμβουδίνη, στη ζιδοβουδίνη, στο ευρύ φάσμα των φαρμάκων που λαμβάνονται για τη θεραπεία της HIV νόσου, ή είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης νόσου.

Επειδή το Combivir περιέχει λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, αναμένεται ότι ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα συνδέεται με κάθε ένα συστατικό ξεχωριστά. Δεν υπάρχει ένδειξη επιπρόσθετης τοξικότητας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση των δύο συστατικών.

Περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες, συνήθως συνδεόμενες με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση ζιδοβουδίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη έχει συσχετιστεί με απώλεια υποδόριου λίπους, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στο πρόσωπο, στα άκρα και στους γλουτούς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Combivir/ θα πρέπει να εξετάζονται και να ρωτώνται συχνά για σημεία λιποατροφίας. Εάν διαπιστωθεί η ανάπτυξη λιποατροφίας, η θεραπεία με Combivir δεν θα πρέπει να συνεχίζεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε

ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **Λαμβουδίνη**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανές σχετικά με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

### Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

*Όχι συχνές:* Ουδετεροπενία και αναιμία (αμφότερες περιστασιακά σοβαρές), θρομβοκυτταροπενία.  
*Πολύ σπάνιες:* Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Πολύ σπάνιες:* Γαλακτική οξέωση

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* Κεφαλαλγία, αϋπνία

*Πολύ σπάνιες:* Περιφερική νευροπάθεια (ή παραισθησία)

### Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

*Συχνές:* Βήχας, ρινικά συμπτώματα

### Γαστρεντερικές διαταραχές

*Συχνές:* Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια

*Σπάνιες:* Παγκρεατίτιδα, αυξήσεις της αμυλάσης του ορού

### Ηπατοχολικές διαταραχές

*Όχι συχνές:* Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT)

*Σπάνιες:* Ηπατίτιδα

### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Συχνές:* Εξάνθημα αλωπεκία

*Σπάνιες:* Αγγειοοίδημα

### Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

*Συχνές:* Αρθραλγία, μυϊκές ανωμαλίες

*Σπάνιες:* Ραβδομυόλυση

### Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

*Συχνές: Αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία, πυρετός*

### **Ζιδοβουδίνη**

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται ότι είναι παρόμοιο στους ενήλικες και στους έφηβους. Στις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η αναιμία (που μπορεί να απαιτεί μεταγγίσεις), η ουδετεροπενία και η λευκοπενία. Αυτές απαντώνται συχνότερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων του φαρμάκου (1200 έως 1500 mg/ημερησίως) και σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει πτωχή μυελική εφεδρεία πριν από τη θεραπεία) και ιδιαίτερα σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων κάτω των 100/mm<sup>3</sup> (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας ήταν επίσης αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ουδετεροπενία, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B<sub>12</sub> στον ορό κατά την έναρξη της θεραπείας με το ζιδοβουδίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

#### Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

*Συχνές: Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία*

*Όχι συχνές: Θρομβοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία με μυελική υποπλασία*

*Σπάνιες: Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς*

*Πολύ σπάνιες: Απλαστική αναιμία*

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής

*Σπάνιες: Γαλακτική οξέωση απουσία υποξαιμίας, ανορεξία*

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

*Σπάνιες: Άγχος και κατάθλιψη*

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία*

*Συχνές: Ζάλη*

*Σπάνιες: Αϋπνία, παραισθησία, υπνηλία, απώλεια της νοητικής οξύτητας, σπασμοί*

#### Καρδιακές διαταραχές

*Σπάνιες: Καρδιομυοπάθεια*

#### Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

*Όχι συχνές: Δύσπνοια*

*Σπάνιες: Βήχας*

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

*Πολύ συχνές: Ναυτία*

*Συχνές: Έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια*

*Όχι συχνές: Μετεωρισμός*

*Σπάνιες: Υπέρχρωση του στοματικού βλεννογόνου, διαταραχές γεύσης και δυσπεψία, παγκρεατίτιδα*

### Ηπατοχολικές διαταραχές

*Συχνές:* Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης στο αίμα

*Σπάνιες:* Ηπατικές διαταραχές όπως σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση

### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Όχι συχνές:* Εξάνθημα και κνησμός

*Σπάνιες:* Υπέρχρωση των ονύχων και του δέρματος, κνίδωση και εφίδρωση

### Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

*Συχνές:* Μυαλγία

*Όχι συχνές:* Μυοπάθεια

### Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

*Σπάνιες:* Συχνουρία

### Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών

*Σπάνιες:* Γυναικομαστία

### Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

*Συχνές:* Αδυναμία

*Όχι συχνές:* Πυρετός, γενικευμένο άλγος και αδιαθεσία

*Σπάνιες:* Ρίγη, θωρακικό άλγος και γριππώδες σύνδρομο

Στοιχεία που υπάρχουν τόσο από ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο, όσο και από ανοικτές μελέτες, δείχνουν ότι η συχνότητα της ναυτίας και των άλλων συχνά αναφερομένων κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου, μετά από τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με ζιδοβουδίνη.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με το Combivir. Δεν έχουν προσδιορισθεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με ζιδοβουδίνη ή λαμβουδίνη, εκτός από αυτά που αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοκάθαρση, παρ' όλο που δεν έχει μελετηθεί. Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι έχουν περιορισμένη επίδραση στην κάθαρση η ζιδοβουδίνη, αλλά αυξάνουν την κάθαρση του γλυκουρονικού μεταβολίτη. Για περισσότερες λεπτομέρειες θα πρέπει οι ιατροί να συμβουλευθούν τα ξεχωριστά φύλλα οδηγιών της λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

#### Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντικατά για τη θεραπεία των λοιμώξεων από τον HIV, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: J05AR01.

Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη είναι νουκλεοσιδικά ανάλογα με δράση έναντι του HIV. Επιπρόσθετα η λαμβουδίνη έχει δράση έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μεταβολίζονται ενδοκυττάρια προς τα ενεργά συστατικά τους 5' – τριφωσφορική λαμβουδίνη (TP) και 5'-TP ζιδοβουδίνη αντίστοιχα. Ο βασικός τρόπος δράσης τους είναι ο τερματισμός της αλυσίδας της ιικής αντίστροφης μεταγραφής. Η λαμβουδίνη-TP και η ζιδοβουδίνη-TP έχουν εκλεκτική ανασταλκτική δράση έναντι της αντιγραφής του HIV-1 και HIV-2 *in vitro*. Η λαμβουδίνη είναι επίσης δραστική έναντι κλινικά ενεργών στελεχών του HIV ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη. Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με λαμβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανοσίνη και νεβιραπίνη). Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με ζιδοβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανοσίνη και ιντερφερόνη άλφα).

Η ανοχή του HIV-1 έναντι της λαμβουδίνης οφείλεται σε μία μετάλλαξη M184V, η οποία οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος, κοντά στο ενεργό κέντρο της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1 οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Τα στελέχη με την συγκεκριμένη μετάλλαξη έχουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη και παρουσιάζουν μειωμένο αναπαραγωγικό δυναμικό *in vitro*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι στελέχη του ιού ανθεκτικά στη ζιδοβουδίνη μπορεί να καταστούν ευαίσθητα στον παράγοντα αυτόν όταν ταυτόχρονα αποκτήσουν ανοχή έναντι της λαμβουδίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει πάντως αδιευκρίνιστη.

Στοιχεία *in vitro*, τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένησης της ιικής λειτουργικότητας). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Πράγματι, τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και καθιστούν αδύνατη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων αναφορικά με τα παραπάνω δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει πάντοτε να προτιμάται η έναρξη ευαίσθητων νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) έναντι της διατήρησης της θεραπείας με λαμβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμβουδίνη παρά την εμφάνιση της μετάλλαξης M184V, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι δραστικοί NRTI's.

Η διασταυρούμενη ανοχή έναντι άλλων νουκλεοσιδικών αντιρετροϊκών λόγω της μετάλλαξης M184V του γονιδίου της RT είναι περιορισμένη. Η ζιδοβουδίνη και η σταβουδίνη διατηρούν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα τους επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στη λαμβουδίνη. Επίσης, τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V παραμένουν ευαίσθητα στην αβακαβίρη. Τα μεταλλαγμένα M184V RT στελέχη παρουσιάζουν λιγότερο από 4 φορές μειωμένη ευαισθησία στην διδανοσίνη, αλλά η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει άγνωστη.

Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με τους παράγοντες μεθοδολογίας.

Η λαμβουδίνη δείχνει χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vitro* στο περιφερικά λεμφοκύτταρα, στα κατελθόμενα λεμφοκύτταρα και μονοκυτταρικά μακροφάγα και σε μια ποικιλία πρώιμων κυττάρων του νωτιαίου μυελού. Αντίσταση στα ανάλογα θυμιδίνης (ένα εκ των οποίων είναι η ζιδοβουδίνη), είναι γνωστή και αποδίδεται από τη σταδιακή συνάθροιση έως 6 ειδικών μεταλλάξεων στην αντίστροφη μεταγραφάση του HIV στα κωδικόνια 41, 67, 70, 210, 215 και 219. Οι ιοί αποκτούν φαινοτυπική αντίσταση στα ανάλογα της θυμιδίνης μέσω συνδυασμού μεταλλάξεων στα κωδικόνια 41 και 215, ή από την συνάθροιση τουλάχιστον 4 έως 6 μεταλλάξεων. Αυτές οι μεταλλάξεις των αναλόγων



θυμιδίνης από μόνες τους δεν προκαλούν διασταυρούμενη αντίσταση υψηλού επιπέδου σε κανένα από τα άλλα νουκλεοσίδια, επιτρέποντας έτσι την επακόλουθη χρήση άλλων εγκεκριμένων αναστολέων αναστροφής μεταγραφάσης.

Δύο τρόποι μεταλλάξεων πολυφαρμακευτικής αντίστασης, ο πρώτος χαρακτηριζόμενος από μεταλλάξεις της αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV στα κωδικόνια 62, 75, 77, 116 και 151 και ο δεύτερος που αφορά σε μία T69S μετάλλαξη και εισαγωγή ενός ζεύγους 6-βάσεων στην ίδια θέση, έχουν σαν αποτέλεσμα ανάπτυξη φαινοτυπικής αντίστασης στο AZT, όπως επίσης και σε άλλους εγκεκριμένους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης. Ο κάθε ένας από αυτούς τους δύο τρόπους μεταλλάξεων πολυνουκλεοσιδικής αντοχής περιορίζει σημαντικά τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

### Κλινική εμπειρία

Σε κλινικές δοκιμές η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη απέδειξε ότι μειώνει το ιικό φορτίο του HIV-1 και αυξάνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και της θνησιμότητας.

Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στα πλαίσια αντιρετροϊκής θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της ίδιας ομάδας (NRTIs) ή με διαφορετικές ομάδες (PIs, μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης).

Πολλαπλή φαρμακευτική αντορετροϊκή θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη έδειξε να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναλάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, όπως επίσης και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ιούς που περιέχουν M184V μεταλλάξεις.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη επιβραδύνουν την εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη σε άτομα τα οποία δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αντιρετροϊκή αγωγή. Άτομα που λαμβάνουν λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη μαζί ή χωρίς επιπρόσθετη συγχρόνηση αντιρετροϊκών θεραπειών και ήδη έχουν εμφανίσει τον μεταλλαγμένο ιό M184V επίσης παρουσιάζουν καθυστέρηση στην εμφάνιση των μεταλλάξεων που παρέχουν αντίσταση στη ζιδοβουδίνη και σταβουδίνη (Μεταλλάξεις Αναλόγων Θυμιδίνης; ΜΑΘ).

Η σχέση μεταξύ *in vitro* ευαισθησίας του HIV στη λαμβουδίνη και στη ζιδοβουδίνη και η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη παραμένει υπό διερεύνηση.

Η λαμβουδίνη σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα έχειδει επίσης αποτελεσματική για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λοίμωξη HBV (για λεπτομέρειες κλινικών μελετών βλέπε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του Zeffix). Πάντως για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης μόνο η δόση των 300 mg λαμβουδίνης ημερησίως (σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) φάνηκε να είναι αποτελεσματική.

Η λαμβουδίνη δεν έχει ειδικά διερευνηθεί σε ασθενείς με HIV που έχουν παράλληλα μολυνθεί με HBV.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη απορροφώνται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης όταν χορηγείται από το στόμα στους ενήλικους κυμαίνεται μεταξύ 80 και 85% και της ζιδοβουδίνης μεταξύ 60-70%.

Μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας συνέκρινε το Combivir με λαμβουδίνη 150 mg και ζιδοβουδίνη 300 mg σε δισκία χορηγούμενα μαζί. Η επίδραση της τροφής στο ρυθμό και στην έκταση της απορρόφησης μελετήθηκαν επίσης. Το Combivir βρέθηκε ότι ήταν βιοϊσοδύναμο των λαμβουδίνη 150 mg και

ζιδοβουδίνη 300 mg, όταν δόθηκαν σε ξεχωριστά δισκία, χορηγούμενα σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας.

Μετά τη χορήγηση μιας δόσεως Combivir σε υγιείς εθελοντές, οι μέσες (CV) τιμές  $C_{max}$  της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης ήταν 1,6 µg/ml (32 %) και 2,0 µg/ml (40 %) αντίστοιχα και οι τιμές για AUC ήταν 6,1 µg.h/ml (20 %) και 2,4 µg.h/ml (29 %) αντίστοιχα. Οι διάμεσες τιμές  $t_{max}$  (εύρος) της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης ήταν 0,75 (0,50-2,00) ώρες και 0,50 (0,25-2,00) ώρες αντίστοιχα. Η έκταση της απορρόφησης της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης ( $AUC^\infty$ ) και οι υπολογιζόμενοι χρόνοι ημίσειας ζωής μετά τη χορήγηση του Combivir με τροφή ήταν παρόμοια με εκείνη στους ασθενείς υπό νηστεία, όμως οι ρυθμοί απορρόφησης ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) επιβραδύνθηκαν. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το Combivir μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η χορήγηση θρυμματισμένων δισκίων με μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην φαρμακευτική ποιότητα και επομένως δεν αναμένεται να μεταβάλλει το κλινικό αποτέλεσμα. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε φυσικοχημικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θρυμματίζει και μεταφέρει το 100% του δισκίου και ότι το καταπίνει αμέσως.

### Κατανομή

Μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης με λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη έδειξαν ότι ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 1,3 και 1,6 l/kg αντίστοιχα. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κύρια πρωτεΐνη του πλάσματος αλβουμίνη ( $\leq 36\%$  με την αλβουμίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες). Η σύνδεση της ζιδοβουδίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 34-38%. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με το Combivir που να οφείλονται στην παρεκτόπιση από τις θέσεις της πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη διαπερνούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και διεισδύουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα, ήταν περίπου 0,12 και 0,5 αντίστοιχα. Η πραγματική έκταση διείσδυσης στο ΚΝΣ της λαμβουδίνης και η σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης αποτελεί ελάχιστο οδό απέκκρισης. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται αναλλοίωτη κυρίως με νεφρική κάθαρση. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της λαμβουδίνης με άλλα φάρμακα είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%) και της χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Το 5'-γλυκουρονίδιο της ζιδοβουδίνης είναι ο βασικός μεταβολίτης και στον ορό και στα ούρα και αντιπροσωπεύει περίπου το 50-80% της χορηγούμενης δόσης που αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση. Η 3'-αμινο-3'-δεοξυθυμιδίνη (AMT) έχει αποδειχθεί ότι είναι ο μεταβολίτης της ζιδοβουδίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

### Αποβολή

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας αποβολής της λαμβουδίνης είναι περίπου 18 έως 19 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 l/h/kg, με κύρια νεφρική κάθαρση (>70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  mL/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης ζιδοβουδίνης, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό είναι 1,1 ώρες και η μέση συστηματική κάθαρση είναι 1,6 l/h/kg. Η νεφρική κάθαρση της ζιδοβουδίνης υπολογίζεται σε 0,34 l/h/kg, υποδηλώνοντας πειραματική διήθηση και ενεργή

σωληναριακή απέκκριση από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις της ζιδοβουδίνης αυξάνουν σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

#### Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 5-6 μηνών, το φαρμακοκινητικό προφίλ της ζιδοβουδίνης είναι παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Η ζιδοβουδίνη απορροφάται καλά από το έντερο και σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα που μελετήθηκε σε ενήλικες και παιδιά, η βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου μεταξύ 60-74% με μέση τα 65%. Τα επίπεδα  $C_{ssmax}$  ήταν 4,45  $\mu M$  (1,19  $\mu g/mL$ ) μετά από δόση 120 mg ζιδοβουδίνης (σε διάλυμα)/ $m^2$  εμβαδού επιφανείας σώματος και 7,7  $\mu M$  (2.06  $\mu g/mL$ ) σε 180 mg/ $m^2$  εμβαδού επιφανείας σώματος. Σε παιδιά οι δόσεις 180 mg/ $m^2$  τέσσερις φορές ημερησίως, έδωσαν παρόμοια συστηματική έκθεση (24ωρη AUC 40,0 h  $\mu M$  ή 10,7 h  $\mu g/mL$ ) με τις δόσεις των 200 mg έξι φορές ημερησίως σε ενήλικες (40,7 h  $\mu M$  ή 10,9 h  $\mu g/mL$ ).

Σε έξι παιδιά ηλικίας 2 έως 13 ετών με HIV λοίμωξη αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν 120 mg/ $m^2$  ζιδοβουδίνης τρεις φορές την ημέρα και στη συνέχεια μετά την αλλαγή σε 180 mg/ $m^2$  δύο φορές την ημέρα. Οι συστηματικές εκθέσεις (ημερήσια AUC και  $C_{max}$ ) στο πλάσμα από σχήμα δις ημερησίως εμφανίστηκαν ισοδύναμες με εκείνες από την ίδια συνολική ημερήσια δόση χορηγούμενη σε τρεις διαιρεμένες δόσεις [Bergshoeff, 2004].

Γενικά η φαρμακοκινητική της λαμβιβουδίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Ωστόσο, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 55-65%) μειώθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 12 ετών. Επιπλέον, οι τιμές της συστηματικής κάθαρσης ήταν μεγαλύτερες σε νεότερους παιδιατρικούς ασθενείς και μειώθηκαν με την ηλικία, προσεγγίζοντας τις τιμές ενηλίκων περίπου στην ηλικία των 12 ετών. Λόγω αυτών των διαφορών, η συνιστώμενη δόση λαμβιβουδίνης σε παιδιά (ηλικίας μεγαλύτερης των τριών μηνών και βάρους μικρότερου των 30 kg) είναι 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Η δόση αυτή θα επιτύχει μέση AUC<sub>0-12</sub> που κυμαίνεται περίπου από 3.800 έως 5.300 ng.h/mL. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η έκθεση σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών μπορεί να μειωθεί κατά περίπου 30% συγκριτικά με άλλες ηλικιακές ομάδες. Προς το παρόν αναμένονται περαιτέρω στοιχεία σχετικά με αυτό το θέμα. Επί του παρόντος τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι η λαμβιβουδίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

*Φαρμακοκινητική κατά την κύηση:* Η φαρμακοκινητική της λαμβιβουδίνης και της ζιδοβουδίνης ήταν παρόμοια με εκείνη των γυναικών που δεν ήταν έγκυες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις της λαμβιβουδίνης και της ζιδοβουδίνης σε συνδυασμό είναι, αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία.

#### Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Ούτε η λαμβιβουδίνη ούτε η ζιδοβουδίνη ήταν μεταλλαξιογόνα σε βακτηριδιακές δοκιμές αλλά συμβατά με άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστέλλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA σε *in vitro* δοκιμές σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία λεμφώματος σε ποντίκια.

Η λαμβιβουδίνη δεν έχει δείξει κάποια γονοτοξική δραστηριότητα σε *in vivo* μελέτες σε δόσεις που δημιούργησαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και 40-50 φορές υψηλότερες από τις κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Η ζιδοβουδίνη έδειξε κλαστογονική επίδραση σε μελέτη του μικροπυρήνα σε ποντικούς, μετά από επανειλημμένη από το στόμα χορήγηση δόσεων του φαρμάκου. Στα λεμφοκύτταρα του μετά από επανειλημμένη από το στόμα χορήγηση δόσεων του φαρμάκου. Στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικής διάσπασης στους ασθενείς που είχαν πάρει ζιδοβουδίνη από ότι σε εκείνους που δεν είχαν.

Μία πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε στο πυρηνικό DNA των λευκοκυττάρων σε ενήλικες, περιλαμβανομένων εγκύων γυναικών, που έλαβαν ζιδοβουδίνη σαν θεραπεία για την HIV-1 λοίμωξη, ή για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε επίσης στο DNA των λευκοκυττάρων του πλακούντα νεογνών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν ζιδοβουδίνη. Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονιδιοταξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρινε τη ζιδοβουδίνη μόνο της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε συνδυασμό, διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεϊδικού αναλόγου DNA σε πολλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Το καρκινογόνο δυναμικό ενός συνδυασμού λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δεν έχει ελεγχθεί.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους και ποντικούς που ελάμβαναν λαμβουδίνη από το στόμα, δεν έδειξαν κανένα δυναμικό καρκινογένεσης.

Σε μελέτες καρκινογόνου δράσης με ζιδοβουδίνη από του στόματος σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκε όψιμη εμφάνιση όγκων του επιθηλίου του κόλπου. Μια μεταγενέστερη μελέτη καρκινογόνου δράσης ενδοκολπικά, επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι κολπικοί όγκοι ήταν αποτέλεσμα τοπικής έκθεσης μακράς διάρκειας του κολπικού επιθηλίου του τρωκτικού σε υψηλές συγκεντρώσεις αμεταβόλιστης ζιδοβουδίνης στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με τη ζιδοβουδίνη σε κανένα φύλλο των δύο ειδών.

Επιπροσθέτως, διεξήχθησαν δύο μελέτες καρκινογόνου δυναμικού σε ποντίκια, σε σχέση με την διαπλακουντιακή διέλευση του φαρμάκου. Μία μελέτη, από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, χορήγησε ζιδοβουδίνη σε μέγιστες δόσεις ανεκτικότητας σε ποντίκια εγκύους από τη 12η έως την 18η ημέρα της κυοφορίας. Ένα έτος μετά τον τοκετό, αυξήθηκε η συχνότητα των όγκων στον πνεύμονα, ήπαρ και στο γεννητικό σύστημα των θηλέων νεογνών, τα οποία εκτέθηκαν στις υψηλότερες δόσεις (420 mg/kg σωματικού βάρους κατά τη γέννηση).

Σε μια δεύτερη μελέτη, χορηγήθηκε ζιδοβουδίνη σε ποντίκια για 24 μήνες, σε δόσεις έως και 40 mg/kg, με την έκθεση να ξεκινά πριν τον τοκετό κατά τη 10η ημέρα της κυοφορίας. Τα ευρήματα που οφείλονται στη θεραπεία, ήσαν περιορισμένα σε όγκους του επιθηλίου του κόλπου, όψιμης εμφάνισης, τα οποία είχαν παρατηρηθεί με παρόμοια συχνότητα και χρόνο εμφάνισης, όπως και στη συνήθη μελέτη καρκινογόνου δυναμικού από το στόμα. Η δεύτερη μελέτη επομένως δεν απέδειξε ότι η ζιδοβουδίνη δρα ως καρκινογόνος παράγοντας στο έμβρυο, σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσής του.

Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από το δυνητικά κλινικά όφελος.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας η λαμβουδίνη αποδείχθηκε ότι προκαλεί αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά χαμηλή συστηματική έκθεση, σε σχέση με εκείνους που επιτεύχθηκαν στους ανθρώπους, όχι όμως στον αρουραίο, ακόμα και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση. Η ζιδοβουδίνη είχε παρόμοια δράση και στα δύο είδη, όμως μόνο σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση. Η λαμβουδίνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε μελέτες στα ζώα. Σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα, η ζιδοβουδίνη που δόθηκε σε αρουραίους κατά την περίοδο της οργανογένεσης, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα διαμαρτιών της διάπλασης, δεν παρατηρήθηκαν όμως αποδείξεις βρεφικών ανωμαλιών σε χαμηλότερες δόσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460),  
γλυκολικό νατρίουχο άμυλο,  
κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου,  
στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464),  
διοξείδιο τιτανίου (E171),  
πολυαιθυλενογλυκόλη 400,  
πολυσορβικό 80

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν blister από αδιαφανές φύλλο πολυβινυλοχλωριδίου. Κουτιά που περιέχουν λευκό φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Φεβρουαρίου 2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań  
Πολωνία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, σημείο 4.2.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Combivir 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Διχοτομούμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/058/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

combivir

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Combivir 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Διχτομούμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/058/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙΩΝ ΜΕ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Combivir 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Διχοτομούμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ, ΕΑΝ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ, ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/058/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

combivir

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή,  
ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Combivir 150 mg/300 mg δισκία  
λαμβιβουδίνη/ζιδοβοδίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Combivir 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
*λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη*

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό σας ή το φαρμακοποιό. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Combivir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Combivir
3. Πώς να πάρετε το Combivir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Combivir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Combivir και ποια είναι η χρήση του

**Το Combivir χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV (ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου) σε ενήλικες και παιδιά.**

Το Combivir περιέχει δύο δραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV: τη λαμιβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη. Και τα δύο ανήκουν σε μία ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *ανάλογα νουκλεοσιδίων - αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Το Combivir δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη από HIV. Ελαττώνει το φορτίο του ιού στον οργανισμό σας και το διατηρεί σε χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον, αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν μία ειδική κατηγορία λευκών αιμοσφαιρίων, που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι στη θεραπεία με Combivir με τον ίδιο τρόπο. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Combivir

#### Μην πάρετε το Combivir:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λαμιβουδίνη ή τη ζιδοβουδίνη, ή οποιαδήποτε άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (*αναφέρονται στην παράγραφο 6*)
- εάν έχετε **πολύ χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)** ή **πολύ χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)**

**Συνεννοηθείτε με το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

## Προσέξτε ιδιαίτερα με το Combivir

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Combivir ή άλλες συνδυασμένες θεραπείες για HIV διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν είχατε ποτέ **ηπατοπάθεια**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B ή C (εάν έχετε λοίμωξη με ηπατίτιδα B, μη διακόψετε το Combivir χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας, καθώς η ηπατίτιδα από την οποία πάσχετε μπορεί να επανέλθει)
- εάν έχετε **νεφρική νόσο**
- εάν είστε πολύ **υπέρβαρος** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)

**Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.** Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν οι δραστικές ουσίες είναι κατάλληλες για σας. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας. Βλ. Παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

## Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη με HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Combivir.

**Διαβάστε τις πληροφορίες "Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV" στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

## Άλλα φάρμακα και Combivir

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα** ή εάν έχετε πάρει κάποια πρόσφατα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Combivir.

## Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με Combivir:

- άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV ή λοίμωξης από ηπατίτιδα B**
- εμτρισταβίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV**
- σταβουδίνη, ώστε να αντιμετωπιστεί η **λοίμωξη με HIV**
- ριμπαβιρίνη ή ενέσεις γανσικλοβίρης, για την αντιμετώπιση **ιογενών λοιμώξεων**
- υψηλές δόσεις **κο-τριμοξαζόλης**, ενός αντιβιοτικού
- κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

## Ορισμένα φάρμακα καθιστούν πιθανότερη την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιδεινώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- βαλπροϊκό νάτριο, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**
- ιντερφερόνη για την αντιμετώπιση **ιογενών λοιμώξεων**
- πυριμεθαμίνη για την αντιμετώπιση της **ελονοσίας** και άλλων παρασιτικών λοιμώξεων
- δαψόνη, για την πρόληψη της **πνευμονίας** και την αντιμετώπιση δερματικών λοιμώξεων
- φλουκοναζόλη ή φλουκυτοσίνη, για την αντιμετώπιση **μυκητιασικών λοιμώξεων**, όπως η **κάντιντα**
- πενταμιδίνη ή ατοβακόνη για την αντιμετώπιση παρασιτικών λοιμώξεων, όπως η *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (συχνά αναφέρεται ως **PCP**)
- αμφοτερικίνη ή κο-τριμοξαζόλη για την αντιμετώπιση **μυκητιασικών και βακτηριδιακών λοιμώξεων**

- προβενεσίδη, για την αντιμετώπιση της **ουρικής αρθρίτιδας** και παρόμοιων καταστάσεων, και χορηγούμενη με κάποια αντιβιοτικά, ώστε να γίνει αποτελεσματικότερη
- **μεθαδόνη**, χρησιμοποιούμενη ως **υποκατάστατο ηρωίνης**
- βινκριστίνη, βινμπλαστίνη ή δοξορουβικίνη για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

### **Ορισμένα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Combivir**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- **κλαριθρομυκίνη**, ένα αντιβιοτικό  
εάν παίρνετε κλαριθρομυκίνη, πάρτε τη δόση σας τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή αφού λάβετε το Combivir.
- **φαινυτοΐνη** για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**.  
**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε φαινυτοΐνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρακολουθεί ενώ παίρνετε Combivir.
- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν **σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες** (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

### **Κύηση**

Εάν είσθε έγκυος, μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συζητήστε με το γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους για σας και το παιδί σας από τη λήψη του Combivir.

Το Combivir και παρόμοια φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αγέννητα μωρά. **Αν έχετε λάβει το Combivir** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Θηλασμός**

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Combivir μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν**.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Combivir μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη** και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

**Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός αν αισθάνεστε καλά.

### **Το Combivir περιέχει νάτριο**

- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Combivir**

**Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Να καταπίνετε τα δισκία Combivir με νερό. Το Combivir μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα, μπορείτε να τα θρυμματίσετε και να τα συνδυάσετε με μια μικρή ποσότητα τροφής ή υγρού και να πάρετε όλη τη δόση αμέσως.

#### **Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας**

Το Combivir συντελεί στον έλεγχο της πάθησής σας. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να εμποδίσετε την επιδείνωση της νόσου σας. Ενδέχεται να εμφανίσετε άλλες λοιμώξεις και νόσους που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.

**Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Combivir χωρίς τη σύστασή του.**

#### **Τι δόση πρέπει να πάρετε**

##### **Ενήλικες και έφηβοι 30 kg και άνω**

**Η συνήθης δόση Combivir είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.**

Να παίρνετε τα δισκία σε τακτικές ώρες με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών ανάμεσα σε κάθε δισκίο.

##### **Παιδιά που ζυγίζουν από 21 έως 30 kg**

Η συνιστώμενη δόση Combivir από το στόμα είναι μισό ( $\frac{1}{2}$ ) δισκίο το πρωί και ένα ολόκληρο δισκίο το βράδυ.

##### **Παιδιά που ζυγίζουν από 14 έως 21 kg**

Η συνιστώμενη δόση Combivir από το στόμα είναι μισό ( $\frac{1}{2}$ ) δισκίο το πρωί και μισό ( $\frac{1}{2}$ ) δισκίο το βράδυ.

Για παιδιά βάρους μικρότερου των 14 kg, η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη (τα συστατικά του Combivir) θα πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Combivir από την κανονική**

Εάν τυχαία πάρετε μεγαλύτερη δόση Combivir από την κανονική, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας ή απευθυνθείτε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου για περαιτέρω συστάσεις.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Combivir**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Η θεραπεία με Combivir συχνά προκαλεί απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο (λιποατροφία). Αυτή η απώλεια λίπους από το σώμα έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της ζιδοβουδίνης. Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για σημεία λιποατροφίας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια ή το πρόσωπό σας. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διακοπεί το Combivir και να αλλάξει η θεραπεία κατά του HIV που λαμβάνετε.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενώ παίρνετε θεραπεία για HIV, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν ένα σύμπτωμα αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του Combivir ή άλλων φαρμάκων που παίρνετε ή είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου του HIV. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

**Όπως οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται παρακάτω για το Combivir, έτσι μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη συνδυασμένη θεραπεία για HIV.**

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες παρακάτω στην παρούσα παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV».

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- πονοκέφαλος
- τάση προς έμετο (*ναυτία*).

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- έμετος
- διάρροια
- πόνοι στο στομάχι
- απώλεια όρεξης
- ζάλη
- κόπωση, απώλεια ενέργειας
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- πόνος στους μυς και δυσφορία
- πόνος στις αρθρώσεις
- βήχας
- ερεθισμένη μύτη ή καταρροή
- δερματικό εξάνθημα
- απώλεια μαλλιών (*αλωπεκία*).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία ή λευκοπενία*)
- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων
- αυξημένη ποσότητα *χολερυθρίνης* στο αίμα (μια ουσία που παράγεται στο ήπαρ), η οποία μπορεί να κάνει την όψη του δέρματος σας ωχρή.

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- αίσθηση λαχανιάσματος
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- κνησμός
- μυϊκή αδυναμία.

Μία όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (*θρομβοκυτταροπενία*) ή όλων των ειδών των αιμοσφαιρίων (*παγκυτταροπενία*).

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1000** άτομα:

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή του φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή
- ηπατικές διαταραχές, όπως ίκτερος, διογκωμένο ήπαρ ή λιπώδες ήπαρ, φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα: βλ. επόμενη παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV»)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- πόνος στο θώρακα, νόσος του καρδιακού μυ (μυοκαρδιοπάθεια)
- σπασμοί
- αίσθηση κατάθλιψης ή άγχους, αδυναμία συγκέντρωσης, υπνηλία
- δυσπεψία, διαταραχή γεύσης
- αλλαγές στο χρώμα των νυχιών, του δέρματος ή του δέρματος στο εσωτερικό του στόματος
- αίσθηση που μοιάζει με γρίπη –ρίγη και εφίδρωση
- αίσθηση μυρμηγκιάσματος στο δέρμα (τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες)
- αίσθηση αδυναμίας στα άκρα
- διάσπαση μυϊκού ιστού
- μούδιασμα
- συχνότερη ούρηση
- διογκωμένοι μαστοί στους άνδρες.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται αμυλάση
- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς).

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10.000** άτομα:

Μία πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια (απλαστική αναιμία).

### **Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, ζάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή σας δημιουργεί πρόβλημα, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.**

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής κατά του HIV**

Η συνδυαστική θεραπεία όπως το Combivir μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV.

### **Μπορεί να παρατηρηθεί έξαρση παλαιότερων λοιμώξεων**

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή, προηγούμενες, λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιάσουν έξαρση, προκαλώντας σημεία και συμπτώματα φλεγμονής. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται ενδεχομένως στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε ο οργανισμός αρχίζει να «πολεμά» αυτές τις λοιμώξεις.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (πάθηση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς του σώματος) μπορούν επίσης να αναπτυχθούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής σας. Οι αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει



από τα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να δοθεί η απαραίτητη θεραπεία.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ενώ παίρνετε Combivir:

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Η γαλακτική οξέωση αποτελεί σπάνια, αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια**

Ορισμένα άτομα που παίρνουν Combivir, αναπτύσσουν μία κατάσταση που ονομάζεται γαλακτική οξέωση μαζί με διογκωμένο ήπαρ.

Η γαλακτική οξέωση προκαλείται από συσσώρευση γαλακτικού οξέος στον οργανισμό. Είναι σπάνια. Εάν παρουσιαστεί, συνήθως αναπτύσσεται μετά από μερικούς μήνες θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, προκαλώντας ανεπάρκεια των εσωτερικών οργάνων. Γαλακτική οξέωση είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε άτομα που έχουν ηπατοπάθεια ή σε παχύσαρκα (πολύ υπέρβαρα) άτομα, ειδικά σε γυναίκες.

### **Τα σημεία της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν:**

- βαθιά, ταχεία, δύσκολη αναπνοή
- υπνηλία
- μούδιασμα ή αδυναμία στα άκρα
- τάση προς έμετο (ναυτία), έμετος
- στομαχικός πόνος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία γαλακτικής οξέωσης. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που παρατίθενται παραπάνω ή τυχόν άλλα συμπτώματα που σας ανησυχούν:

**Δείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**

### **Μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα των οστών**

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που καλείται οστεονέκρωση. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

### **Τα σημεία της οστεονέκρωσης περιλαμβάνουν:**

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- άλγος και πόνος (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

**Ενημερώστε το γιατρό σας.**

### **Άλλες επιδράσεις μπορεί να φανούν στις αιματολογικές εξετάσεις**

Η συνδυαστική αγωγή κατά του HIV μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, που σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Combivir**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Combivir**

Οι δραστικές ουσίες είναι η λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη. Τα άλλα συστατικά είναι

- *πυρήνας του δισκίου*: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, γλυκολικό νατρίου άμυλο (ελεύθερο γλουτένης), στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
- *επικάλυψη του δισκίου*: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400 και πολυσορβικό 80.

### **Εμφάνιση του Combivir και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Combivir διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν blister ή φιάλες με σύστημα ασφάλειας για τα παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει 60 δισκία. Είναι λευκά έως υπόλευκα, με σχήμα κάψουλας διχοτομούμενα δισκία που φέρουν τον κωδικό GXFC3 και στις δύο πλευρές.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

#### **Παρασκευαστής**

Delpharm Poznań Spółka  
Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań  
Πολωνία

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος****Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.