

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Combivir 150 mg/300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg zidovudina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna 150/300 mg tableta sadrži 0,945 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s razdjelnim urezom i utisnutim natpisom „GXFC3” na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Combivir je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Combivir se može uzimati sa ili bez hrane.

Kako bi se uzela cijela propisana doza, tabletu (tablete) treba progutati bez drobljenja. Bolesnicima koji tablete ne mogu progutati, dozvoljeno je tabletu izdrobiti i pomiješati s malom količinom kašaste hrane ili tekućine, te sve zajedno odmah progutati (vidjeti dio 5.2).

Odrasli i adolescenti tjelesne težine najmanje 30 kg

Preporučena doza Combivira je jedna tableta dva puta dnevno.

Djeca s tjelesnom težinom između 21 kg i 30 kg

Preporučena oralna doza Combivira je pola tablete ujutro i jedna cijela tableta navečer.

Djeca s tjelesnom težinom od 14 kg do 21 kg

Preporučena oralna doza Combivira je pola tablete dva puta dnevno.

Režim doziranja za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 14-30 kg se temelji prvenstveno na farmakokinetičkim modelima i podržan je podacima iz kliničkih studija s pojedinačnim komponentama lamivudinom i zidovudinom. Zbog mogućnosti farmakokinetičkog predoziranja zidovudinom, potrebno je pomno pratiti ove bolesnike. U slučaju pojave gastrointestinalne

nepodnošljivosti lijeka u bolesnika tjelesne težine od 21 do 30 kg, može se pokušati alternativni način doziranja s pola tablete tri puta dnevno, kako bi se poboljšala podnošljivost.

Combivir tablete ne bi trebalo primjenjivati u djece s tjelesnom težinom manjom od 14 kg zbog nemogućnosti odgovarajuće prilagodbe doze prema tjelesnoj težini djeteta. Ovi bolesnici trebaju uzimati lamivudin i zidovudin kao zasebne pripravke, prema preporučenim načinima doziranja za navedene lijekove. Za ove bolesnike i one koji ne mogu progutati tabletu, dostupne su oralne otopine lamivudina i zidovudina.

U slučajevima kada je potrebno ukinuti liječenje jednim od djelatnih tvari Combivira, ili ako je potrebno smanjiti dozu, moguće je liječenje odvojenim pripravcima lamivudina i zidovudina, koji su dostupni u obliku tableta/kapsula i oralne otopine.

Oštećenje bubrega

Koncentracije lamivudina i zidovudina su povišene u bolesnika s oštećenjem bubrega uslijed smanjenog klirensa (vidjeti dio 4.4). Stoga se, zbog moguće potrebe prilagodbe doze, bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) preporučuje davanje odvojenih pripravaka lamivudina i zidovudina. Liječnici trebaju proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka za svaki od ova dva lijeka.

Oštećenje jetre

Oskudni podaci kod bolesnika s cirozom jetre ukazuju na mogućnost nakupljanja zidovudina u bolesnika s oštećenjem jetre, uslijed smanjene glukuronidacije. Podaci dobiveni od bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre pokazuju da ono ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina. Međutim, zbog moguće potrebe za prilagodbom doze zidovudina, preporučuje se davanje odvojenih pripravaka lamivudina i zidovudina bolesnicima s teškim oštećenjem jetre. Liječnici trebaju proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka za svaki od ova dva navedena lijeka.

Prilagodbe doze u bolesnika s nuspojavama hematološkog sustava

Može biti potrebna prilagodba doze zidovudina ako razina hemoglobina padne ispod 9 g/dL ili 5,59 mmol/l, ili broj neutrofila padne ispod $1,0 \times 10^9/l$ (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kako prilagodba doze Combivira nije moguća, potrebno je primijeniti odvojene pripravke zidovudina i lamivudina. Liječnici trebaju proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka za svaki od ova dva lijeka.

Doziranje u starijih bolesnika

Specifični podaci nisu dostupni, ali se preporučuje posebna pažnja kod ove dobne skupine zbog mogućeg slabljenja bubrežne funkcije i promjena hematoloških parametara uzrokovanih starenjem.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zidovudin je kontraindiciran u bolesnika s izrazito niskim brojem neutrofila ($<0,75 \times 10^9/l$), ili s izrazito niskom razinom hemoglobina ($<7,5$ g/dl ili 4,65 mmol/l). Combivir je stoga kontraindiciran u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovom su dijelu navedena posebna upozorenja i mjere opreza koja se odnose na lamivudin i zidovudin. Nema dodatnih upozorenja i mjera opreza koji se odnose na kombinaciju Combivir.

Preporučuje se odvojena primjena pripravaka lamivudina i zidovudina u slučajevima kada je potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2). U tim slučajevima liječnik treba proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka za svaki od ova dva lijeka.

Treba izbjegavati istodobno uzimanje stavudina i zidovudina (vidjeti dio 4.5).

Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju Combivir ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razviti oportunističke infekcije, kao i ostale komplikacije HIV infekcije. Stoga je i dalje potreban strog i kontinuiran klinički nadzor liječnika specijalista s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Hematološke nuspojave

U bolesnika koji primaju zidovudin, može se očekivati pojava anemije, neutropenije i leukopenije (obično kao posljedica neutropenije). Ove nuspojave se javljaju češće u bolesnika koji primaju visoke doze zidovudina (1200-1500 mg/dan) i u bolesnika s iscrpljenim zaliham kostane srži prije početka liječenja, posebice u bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću. Stoga treba pažljivo pratiti hematološke parametre (vidjeti dio 4.3) u bolesnika koji dobivaju Combivir. Ovi učinci na hematološki sustav se obično ne javljaju tijekom prvih 4-6 tjedana liječenja. Za bolesnike s uznapređovalom simptomatskom HIV bolesti, općenito se preporučuje provođenje krvnih pretraga najmanje svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca terapije, a nakon toga najmanje jednom mjesečno.

U bolesnika koji su u ranoj fazi HIV bolesti hematološke nuspojave su manje česte. Ovisno o općem stanju bolesnika, krvne pretrage se mogu rjeđe provoditi; npr. svakih jedan do tri mjeseca. Mogu biti potrebne dodatne prilagodbe doziranja zidovudina u slučaju pojave teške anemije ili mijelosupresije za vrijeme liječenja s Combivirom, ili u bolesnika s postojećom bolesti kostane srži, tj. hemoglobin <9 g/dl (5,9 mmol/l) ili broj neutrofila $<1,0 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.2). Kako prilagodba doze Combivira nije moguća, potrebno je dati odvojene pripravke zidovudina i lamivudina. Liječnici trebaju proučiti Sažetke opisa svojstava za svaki od ova dva lijeka.

Pankreatitis

Rijetko su zabilježeni slučajevi pankreatitisa u bolesnika liječenih lamivudinom i zidovudinom. Međutim, nije u potpunosti razjašnjeno je li pankreatitis u tom slučaju posljedica uzimanja antivirusne terapije ili same HIV bolesti. Ukoliko se jave klinički znakovi, simptomi ili abnormalni laboratorijski nalazi koji ukazuju na pankreatitis, treba smjestita prekinuti liječenje Combivirom.

Laktacidoza

Kod primjene zidovudina zabilježena je laktacidoza koja je obično udružena s hepatomegalijom i steatozom jetre. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija), uključuju benigne probavne simptome (mučninu, povraćanje i bol u abdomenu), nespecifičnu slabost, gubitak teka, gubitak na tjelesnoj težini, respiratorne simptome (ubrzano i/ili duboko disanje) ili neurološke simptome (uključujući motoričku slabost).

Laktacidoza ima visoku smrtnost i može biti udružena s pankreatitisom, zatajenjem jetre ili bubrega.

Laktacidoza se obično pojavljivala nakon nekoliko mjeseci liječenja.

Liječenje zidovudinom treba prekinuti u slučaju simptomatske hiperlaktatemije i metaboličke acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije, ili naglog povećanja razine aminotransferaza.

Zidovudin se mora primjenjivati s oprezom u svih bolesnika (osobito u gojaznih žena), u kojih postoje hepatomegalija, hepatitis ili drugi poznati faktori rizika za bolest jetre i steatozu jetre (uključujući neke

lijekove i uživanje alkohola). Poseban rizik mogu predstavljati bolesnici istodobno zaraženi hepatitisom C koji se liječe alfa interferonom i ribavirinom.

Bolesnike s povećanim rizikom treba pažljivo pratiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti in utero

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Lipoatrofija

Liječenje zidovudinom bilo je povezano s gubitkom supkutanog masnog tkiva, što je bilo povezano s toksičnim učinkom na mitohondrije. Incidencija i težina lipoatrofije povezane su s kumulativnom izloženosti lijeku. Taj gubitak masnog tkiva koji je najočitiji na licu, udovima i stražnjici ne mora biti reverzibilan se kad se prijeđe na režim liječenja bez zidovudina. Tijekom liječenja zidovudinom i lijekovima koji sadrže zidovudin (Combivir i Trizivir), bolesnike valja redovito ocjenjivati na znakove lipoatrofije. U slučaju sumnje na razvoj lipoatrofije potrebno je prijeći na alternativni režim liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om, koji u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART, eng. combination antiretroviral therapy) imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje postojećih simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Bolest jetre

Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje HIV i infekcije virusom hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o primjeni lamivudina u liječenju hepatitisa B dostupne su u Sažetku opisa svojstava lijeka za Zeffix.

U bolesnika s ozbiljnom postojećom bolešću jetre nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost zidovudina.

Bolesnici s kroničnim B ili C hepatitisom koji su na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećani rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju da bolesnik istodobno prima neku antivirusnu terapiju za hepatitis B ili C, molimo pogledajte također odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako se ukida liječenje Combivirom u bolesnika istodobno zaraženih i HBV, preporučuje se periodičko praćenje testova jetrene funkcije i markera HBV replikacije tijekom 4 mjeseca, budući da prestanak uzimanja lamivudina može izazvati akutnu egzacerbaciju hepatitisa.

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije, te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C

Istodobna primjena ribavirina sa zidovudinom se ne preporučuje zbog povećanog rizika od anemije (vidjeti dio 4.5).

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, visoki indeks tjelesne mase), opisani su slučajevi osteonekroze naročito u bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika u slučaju pojave bolova ili ukočenosti zglobova ili otežane pokretljivosti.

Combivir se ne bi smio uzimati sa drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin.

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 49 l/min koji primaju Combivir mogu imati 1,6 do 3,3 puta veću izloženost lamivudinu (AUC) u odnosu na bolesnike s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min. Nema podataka o sigurnosti iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u kojima se Combivir uspoređuje s pojedinačnim sastavnicama u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min, a koji su primali prilagođenu dozu lamivudina. U izvornim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije u kombinaciji sa zidovudinom, veće izloženosti lamivudinu povezivale su se s većim stopama hematoloških toksičnosti (neutropenija i anemija), premda je prekid sudjelovanja zbog neutropenije ili anemije zabilježen u < 1% ispitanika. Mogu se javiti i drugi štetni događaji povezani s lamivudinom (poput poremećaja probavnog sustava i poremećaja jetre).

Bolesnike sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Combivir treba pratiti na štetne događaje vezane uz lamivudin, osobito hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili pogorša postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je indicirano u informacijama o lijeku za lamivudin, a što se ne može postići lijekom Combivir. Primjenu lijeka Combivir treba prekinuti, a sastavnice koristiti za uspostavu režima liječenja.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Combivir sadrži lamivudin i zidovudin, stoga bilo koja uočena interakcija za individualne komponente je relevantna i za Combivir. Kliničke studije su pokazale da ne postoje klinički značajne interakcije između lamivudina i zidovudina.

Zidovudin se primarno metabolizira putem UGT enzima; u istodobnoj primjeni s induktorima ili inhibitorima UGT enzima može uzrokovati promjenu izloženosti zidovudinu. Lamivudin se uklanja putem bubrega. Aktivna renalna sekrecija lamivudina u urin je posredovana putem transportera organskog kationa (OCTs); istodobna primjena lamivudina s inhibitorima OCT ili nefrotoksičnim lijekovima može povišiti izloženost lamivudinu.

Lamivudin i zidovudin se ne metaboliziraju značajno putem enzima citokroma P₄₅₀ (kao što je CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6) niti oni inhibiraju ili induciraju ovaj enzimatski sustav. Stoga postoji nizak potencijal za interakcije s antiretrovirusnim inhibitorima protease, nenukleozidima i ostalim lijekovima koji se metaboliziraju putem glavnih P₄₅₀ enzima.

Studije interakcija provedene su samo kod odraslih. Niže navedeni popis ne bi se trebao smatrati kao konačan, već predstavlja ispitivane skupine lijekova.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija Geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
didanozin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
didanozin/zidovudin	Nema studija interakcije.	
stavudin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Kombinacija se ne preporučuje.
stavudin/zidovudin	In vitro antagonizam anti-HIV aktivnosti između stavudina i zidovudina može rezultirati sniženom djelotvornosti za oba lijeka	
ANTIINFEKTIVNI LIJEKOVI		
atovakon/lamivudin	Nema studija interakcije.	Zbog ograničenih podataka nije poznata klinička važnost.
atovakvon/zidovudin (750 mg dva puta dnevno uz hranu/200 mg tri puta dnevno)	zidovudin AUC ↑33% atovakvon AUC ↔	
klaritromicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Odvojena primjena Combivira i klaritromicina kroz najmanje dva sata
klaritromicin/zidovudin (500 mg dva puta dnevno/100 mg svakih 4 sata)	zidovudin AUC ↓12%	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput dnevno tijekom 5 dana /300 mg jednokratna doza)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (inhibicija transportera organskog kationa)	Nije potrebno prilagođavanje doze Combivira, osim ako bolesnik ima oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.2).
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Nema studija interakcije.	Kada je neizbježna istodobna primjena s kotrimoksazolom, bolesnik bi se trebao klinički nadzirati. Visoke doze.trimetoprima/ sulfametoksazola za liječenje <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonije (PCP) i toksoplazmoze nisu proučavane, te bi ih trebalo izbjegavati
ANTIMIKOTICI		
flukonazol/lamivudin	Nema studija interakcije.	Dostupni su samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzor nad znakovima toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
flukonazol/zidovudin (400 mg jedanput dnevno /200 mg triput dnevno)	zidovudin AUC ↑74% (UGT inhibicija)	
ANTIMIKOBAKTERICI		
rifampicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Nedostatni podaci za preporuku prilagodbe doze.
rifampicin/zidovudin (600 mg jedanput dnevno/200 mg tri puta dnevno)	zidovudin AUC ↓48% (UGT indukcija)	
ANTIEPILEPTICI		
fenobarbital/lamivudin	Nema studija interakcije.	

fenobarbital/zidovudin	Nema studija interakcije. Potencijalno lagano smanjivanje koncentracije zidovudina u plazmi zbog UGT indukcije	Nedostatni podaci za preporuku prilagodbe doze.
fenitoin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Nadzor nad koncentracijama fenitoina.
fenitoin/zidovudin	Fenitoin AUC ↑↓	
Na-valproat (valproična kiselina)/lamivudin	Nema studija interakcije.	Dostupni su ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzor nad znakovima toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
Na-valproat (valproična kiselina)/zidovudin (250 mg ili 500 mg tri puta dnevno/100 mg tri puta dnevno)	zidovudin AUC ↑80% (UGT inhibicija)	
ANTIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMIN H1 RECEPTORA)		
ranitidin/lamivudin	Nema studija interakcije. Klinički značajna interakcija malo vjerojatna. Ranitidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	Bez potrebe za prilagodbom doze.
ranitidin/zidovudin	Nema studija interakcije.	
cimetidin/lamivudin	Nema studija interakcije. Klinički značajna interakcija malona. Cimetidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	Bez potrebe za prilagodbom doze.
cimetidin/zidovudin	Nema studija interakcije.	
CITOTOKSICI		
kladribin/lamivudin	Nema studija interakcije. <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Stoga se ne preporučuje istodobna primjena kladribina i lamivudina (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDI		
metadon/lamivudin	Nema studija interakcije.	Dostupni su samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzor nad znakovima toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8). Potreba za prilagodbom doze za metadon je malo vjerojatna kod većine
metadon/zidovudin (30 do 90 mg jedanput dnevno/ 200 mg svakih 4 sata)	zidovudin AUC ↑43% metadon AUC ↔	

		bolesnika; povremeno može biti potrebna retitracija metadona.
URIKOZURICI		
probenecid/lamivudin	Nema studija interakcije.	Dostupni su samo ograničeni podaci te klinički značaj nije poznat. Nadzor zbog znakova toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
probenecid/zidovudin (500 mg četiri puta dnevno/2 mg/kg triput dnevno)	zidovudin AUC ↑106% (UGT inhibicija)	
OSTALO		
otopina sorbitola (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu Combivira i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.

Skraćenice : ↑ = povišenje; ↓ = sniženje; ↔ = bez značajne promjene; AUC=područje ispod krivulje koncentracije u odnosu na vrijeme; Cmax=maksimalna promatrana koncentracija; CL/F= prividni oralni klirens

Egzacerbacija anemije zbog ribavirina bila je uočena kada je zidovudin bio dio terapijskog režima kojim se liječio HIV iako se točan mehanizam još treba ustanoviti. Istodobna primjena ribavirina sa zidovudinom nije preporučena zbog povišenog rizika od anemije (vidjeti dio 4.4).

Trebalo bi razmotriti zamjenu zidovudina u kombiniranom ART režimu liječenja ako je on već započeo. To je izuzetno važno u bolesnika kod kojih je ranije ustanovljena anemija inducirana zidovudinom.

Istodobna terapija, osobito akutna terapija s potencijalno nefrotoksičnim ili mijelosupresivnim lijekovima (npr. sistemski pentamidin, dapson, pirimetamin, kotrimoksazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin i doksorubicin) mogu također povisiti rizik za razvoj nuspojava na zidovudin. Ako je istodobna terapija s Combivirom i bilo kojim od navedenih lijekova neophodna, potreban je poseban nadzor nad renalnom funkcijom i hematološkim parametrima, te ako je potrebno i smanjenje doze jednog ili više lijekova.

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ne ukazuju na značajno povišen rizik za razvoj nuspojava na zidovudin sa kotrimoksazolom (vidjeti informacije vezane za interakcije u tablici iznad koje se odnose lamivudin i kotrimoksazol), aerosolni pentamidin, pirimetamin i aciklovir u dozama primijenjenim kao profilaksa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće pravilo je, da se kod odluke za primjenom antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-a u trudnica i posljedično za smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenčad, trebaju uzeti u obzir i podaci dobiveni na životinjama kao i kliničko iskustvo kod trudnica. U ovom trenutku, primjena zidovudina kod trudnica, te naknadna terapija novorođene djece, pokazala je smanjeni postotak prijenosa HIV-a sa majke na fetus. Velika količina podataka koja se odnosi na trudne žene

koje su uzimale lamivudin ili zidovudin ukazuje da ne postoji malformacijska toksičnost (više od 3000 ishoda za izloženost tijekom prvog trimestra, od kojih je preko 2000 ishoda uključivalo izloženost i lamivudinu i zidovudinu). Uzimajući u obzir spomenutu veliku količinu podataka, rizik od malformacija kod ljudi je malo vjerojatan.

Djelatne tvari Combivira mogu inhibirati replikaciju stanične DNA i zidovudin se pokazao transplacentalno kancerogen u jednoj studiji na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinička značajnost ovih nalaza nije poznata.

Za bolesnice s ko-infekcijom virusom hepatitisa, a koje su liječene s lijekovima koji sadržavaju lamivudin, kao što je i Combivir te u međuvremenu ostanu trudne, mora se razmotriti mogućnost recidiva hepatitisa prilikom obustave terapije lamivudinom.

Disfunkcija mitohondrija: nukleozidni i nukleotidni analozi su do sada pokazali u *in vitro* i *in vivo* studijama da uzrokuju promjenljiv stupanj oštećenja mitohondrija. Postoje izvješća koja govore u prilog disfunkcije mitohondrija u HIV-negativne djece izložene *in utero* i/ili postnatalno nukleozidnim analozima (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

I lamivudin i zidovudin se izlučuju u majčino mlijeko u koncentracijama koje su slične onima u serumu.

Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navrší 24 tjedna. Nema raspoloživih podataka o sigurnosti lamivudina kad se primjenjuje bebama mlađim od tri mjeseca.

Nakon primjene jedne doze od 200 mg zidovudina ženama zaraženim HIV-om, srednja koncentracija zidovudina bila je slična u ljudskom mlijeku i u serumu.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Niti zidovudin niti lamivudin nisu pokazali dokaze za oštećenje fertiliteta u studijama na muškim ili ženskim štakorima. Ne postoje podaci koji govore u prilog takvog oštećenja humanog fertiliteta u žena.

U muškaraca nije pokazano da primjena zidovudina ima utjecaj na broj, morfologiju ili pokretljivost spermija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Prijavljene su nuspojave tijekom liječenja HIV bolesti lamivudinom, zidovudinom kao i kombinacijom ovih dvaju lijekova. U mnogim slučajevima nije sasvim jasno jesu li one povezane s lamivudinom, zidovudinom, velikim brojem lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica same bolesti.

Budući da Combivir sadrži i lamivudin i zidovudin, mogu se očekivati nuspojave karakteristične za oba lijeka. Nema dokaza o dodatnoj toksičnosti uslijed istodobne primjene ova dva lijeka.

Prilikom primjene zidovudina, prijavljeni su slučajevi laktacidoze, obično udružene s teškom hepatomegalijom i steatozom jetre, a ponekad i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Kombinirana antiretrovirusna terapija u bolesnika zaraženih virusom HIV-a, povezana je s preraspodjelom masnog tkiva (lipodistrofijom), uključujući gubitak perifernog i potkožnog masnog tkiva na licu, porast intraabdominalnog i visceralnog masnog tkiva, hipertrofiju dojki i nakupljanje masnog tkiva u dorzalnom području vrata (bivolja grba).

Kombinirana antiretrovirusna terapija povezana je s metaboličkim poremećajima poput hipertrigliceridemije, hiperkolesterolemije, inzulinske rezistencije, hiperglikemije i hiperlaktatemije (vidjeti dio 4.4).

Liječenje zidovudinom bilo je povezano s gubitkom potkožnog masnog tkiva koji je najočitiji na licu, udovima i stražnjici. Bolesnike koji primaju Combivir potrebno je često pregledavati i pitati ih o znakovima lipoatrofije. Kad se takav razvoj otkrije, ne smije se nastaviti liječenje lijekovima Combivir/Trizivir (vidjeti dio 4.4).

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a koji u trenutku započinjanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, naročito u bolesnika s dobro poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost navedenog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Lamivudin

Nuspojave koje se barem dijelom mogu pripisati liječenju navedene su prema organskim sustavima i ukupnoj učestalosti. Prema učestalosti nuspojave su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: neutropenija i anemija (obje ponekad teške), trombocitopenija

Vrlo rijetko: aplazija crvenih krvnih stanica

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: laktacidoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, nesanica

Vrlo rijetko: periferna neuropatija (ili parestezije)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj, simptomi rinitisa

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, abdominalna bol ili grčevi, proljev

Rijetko: pankreatitis, porast serumskih amilaza

Poremećaji jetre i žuči

Manje česte: prolazni porast jetrenih enzima (AST, ALT)

Rijetke: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, alopecija

Rijetko: angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgiya, mišićni poremećaji

Rijetko: rabdomioliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, slabost, vrućica

Zidovudin

Profil nuspojava je sličan u odraslih i u adolescenata. Najteže nuspojave uključuju anemiju (koja katkada zahtijeva transfuziju), neutropeniju i leukopeniju. Ovo se češće događa prilikom uzimanja viših doza (1200-1500 mg/dan), kao i u bolesnika s uznapredovalom HIV bolesti (posebice kada je rezerva koštane srži bila slaba i prije početka liječenja), a naročito u bolesnika s brojem CD4 stanica $<100/\text{mm}^3$ (vidjeti dio 4.4).

Incidencija neutropenije bila je također povećana u onih bolesnika čiji su broj neutrofila, razina hemoglobina i razina vitamina B₁₂ u serumu bili niski na početku liječenja zidovudinom.

Nuspojave koje se barem dijelom mogu pripisati liječenju su svrstane prema organskim sustavima i ukupnoj učestalosti. Prema učestalosti nuspojave su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$) i vrlo rijetke ($<1/10\,000$). Unutar svake skupine nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija, neutropenija i leukopenija

Manje često: trombocitopenija i pancitopenija (s hipoplazijom koštane srži)

Rijetko: aplazija crvenih krvnih stanica

Vrlo rijetko: aplastična anemija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: laktacidoza u odsutnosti hipoksemije, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: anksioznost i depresija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: omaglica

Rijetko: nesаница, parestezije, somnolencija, gubitak mentalne oštine, konvulzije

Srčani poremećaji

Rijetko: kardiomiopatija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja

Rijetko: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Često: povraćanje, bol u abdomenu i proljev

Manje često: flatulencija

Rijetko: pigmentacija oralne sluznice, promjene osjeta okusa i dispepsija, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Često: povišene razine jetrenih enzima i bilirubina u krvi

Rijetko: poremećaji jetre poput teške hepatomegalije sa steatozom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip i svrbež

Rijetko: pigmentacija kože i noktiju, urtikarija i znojenje

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mijalgija

Manje često: miopatija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: učestalo mokrenje

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: slabost

Manje često: vrućica, generalizirana bol i astenija

Rijetko: zimica, bolovi u prsnoj koži i sindrom nalik na gripu

Podaci dostupni iz placebom kontroliranih i otvorenih ispitivanja upućuju da se incidencija mučnine i ostalih čestih nuspojava konzistentno smanjuje s vremenom tijekom prvih nekoliko tjedana terapije zidovudinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika primjene lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem Combivirom je ograničeno. Nisu uočeni specifični simptomi niti znakovi kao posljedica akutnog predoziranja zidovudinom ili lamivudinom, osim onih navedenih u dijelu o nuspojavama.

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je nadzirati bolesnika kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8.), kao i primijeniti uobičajene mjere suportivnog liječenja, ukoliko se za to ukaže potreba. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom, iako ta mjera do sada nije bila ispitivana. Čini se da hemodijaliza i peritonealna dijaliza imaju ograničen učinak na eliminaciju zidovudina, ali pospješuju eliminaciju metabolita glukuronida. Za detaljnije informacije liječnici trebaju proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka lamivudina i zidovudina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za liječenje HIV infekcije, kombinacije, ATK oznaka: J05AR01.

Lamivudin i zidovudin su analozi nukleozida s aktivnošću protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV). Dodatno, lamivudin pokazuje aktivnost protiv virusa hepatitisa B (HBV). Oba se lijeka u stanicama metaboliziraju u svoje aktivne oblike, lamivudin 5'-trifosfat (TP) i zidovudin 5'-TP. Njihov glavni način djelovanja je prekidanje lanca reverzne transkripcije virusa. Lamivudin-TP i zidovudin-TP pokazuju selektivnu inhibicijsku aktivnost prema HIV-1 i HIV-2 replikaciji *in vitro*, a lamivudin djeluje i protiv kliničkog izolata HIV-a rezistentnog na zidovudin. Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: abakavir, didanozin i nevirapin). Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom zidovudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: abakavir, didanozin i interferon alfa).

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta je varijanta prisutna *in vitro* kao i u HIV-1 zaraženih bolesnika koji primaju antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin. Mutante M184V imaju znatno smanjenu osjetljivost na lamivudin i umanjeni kapacitet replikacije virusa *in vitro*. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da zidovudin–rezistentni izolati virusa mogu postati osjetljivi na zidovudin istodobno kad postanu rezistentni na lamivudin. Međutim, kliničko značenje ovih nalaza nije dobro definirano.

Rezultati testova *in vitro* sugeriraju da nastavak primjene lamivudina u antivirusnom liječenju unatoč razvoju M184V može osigurati ostatnu antiretrovirusnu aktivnost (najvjerojatnije putem smanjenog infektivnog virusnog potencijala). Klinički značaj navedenog nije utvrđen; klinički podaci su oskudni i onemogućavaju pouzdane zaključke. U svakom slučaju, preferira se započinjanje liječenja osjetljivim nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRI) u odnosu na nastavak terapije lamivudinom. Stoga se nastavak terapije lamivudinom unatoč pojavi M184V mutacija treba razmotriti samo u slučajevima kada nisu dostupni drugi aktivni NNRI.

Križna rezistencija koju prenosi M184V RT ograničena je na skupinu antiretrovirusnih lijekova nazvanih inhibitorima nukleozida. Zidovudin i stavudin održavaju antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin. Abakavir održava antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1

rezistentnih na lamivudin koji imaju samo mutaciju M184V. Mutant M184V RT pokazuje gotovo četverostruko smanjenje osjetljivosti na didanozin, ali kliničko značenje tog nalaza nije poznato. Testovi osjetljivosti *in vitro* nisu standardizirani i rezultati mogu varirati ovisno o primijenjenoj metodi.

Lamivudin pokazuje nisku citoksičnost prema perifernim limfocitima, prema diferenciranim staničnim linijama limfocita i monocita–makrofaga i prema brojnim progenitornim stanicama koštane srži u *in vitro* uvjetima. Rezistencija na analoge timidina (zidovudin je jedan od njih) je dobro karakterizirana stupnjevitom akumulacijom do 6 specifičnih mutacija na HIV reverznoj transkriptazi, na kodonima 41, 67, 70, 210, 215 i 219. Virusi posjeduju fenotipsku rezistenciju na analoge timidina putem kombinacije mutacija na kodonima 41 i 215 ili akumulacije najmanje 4 od 6 mutacija. Ove mutacije analoga timidina ne uzrokuju visoki stupanj ukrižene rezistencije niti na jedan od drugih nukleozida, što omogućuje naknadnu primjenu bilo kojeg odobrenog inhibitora reverzne transkriptaze.

Dva su uzorka mutacija za rezistenciju na veliki broj lijekova: prvi karakterizira mutacija HIV reverzne transkriptaze na kodonima 62, 75, 77, 116 i 151, a druga uključuje mutaciju T69S uz umetanje 6-baznih parova na istom mjestu, što za posljedicu ima fenotipsku rezistenciju na AZT kao i na druge registrirane nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bilo koji od ovih uzoraka mutacija nukleozidne rezistencije ozbiljno ograničavaju buduće terapijske opcije.

Kliničko iskustvo

U kliničkim ispitivanjima, lamivudin je u kombinaciji sa zidovudinom smanjio broj čestica HIV-1 virusa i povećao broj CD4 stanica. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da kombinacija lamivudina i zidovudina znatno smanjuje rizik od progresije bolesti i smrti.

Lamivudin i zidovudin se široko primjenjuju kao komponente u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima iste skupine (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze) ili drugih skupina (inhibitori proteaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze).

Kombinirana antiretrovirusna terapija koja sadrži lamivudin pokazala se djelotvornom u bolesnika koji prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove kao i u bolesnika kojima su izolirani virusi s mutacijama M184V.

U kliničkim ispitivanjima je dokazano da kombinacija lamivudina i zidovudina odgađa pojavu zidovudin-rezistentnih izolata u osoba koje ranije nisu dobivale nikakvu antiretrovirusnu terapiju. U bolesnika koji se liječe lamivudinom i zidovudinom sa ili bez drugih antiretrovirusnih lijekova, a u kojih je već prisutan mutant virusa M184V, mutacije koje uzrokuju rezistenciju na zidovudin i stavudin također nastupaju kasnije (mutacije analoga timidina).

I dalje se ispituje odnos između osjetljivosti HIV-a na lamivudin i zidovudin *in vitro* i kliničkog odgovora na terapiju koja sadrži lamivudin/zidovudin.

Lamivudin u dozi od 100 mg jedanput na dan pokazao se djelotvornim i u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom hepatitis B infekcijom (za detalje pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka Zeffix). Međutim, za liječenje HIV infekcije djelotvorna je jedino doza od 300 mg lamivudina na dan (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima).

Nisu provedena posebna ispitivanja lamivudina u bolesnika koji su zaraženi i HIV i HBV-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lamivudin i zidovudin se dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Bioraspoloživost oralnog lamivudina u odraslih normalno iznosi između 80-85%, a bioraspoloživost zidovudina 60-70%.

U studiji bioekvivalencije uspoređivao se Combivir s lamivudinom 150 mg i zidovudinom 300 mg u obliku tableta, uzimanih zajedno. Također je ispitivan učinak hrane na brzinu i opseg apsorpcije. Pokazano je da je Combivir bioekvivalentan lamivudinu od 150 mg i zidovudinu od 300 mg ako se daju bolesnicima natašte kao odvojene tablete.

Nakon primjene jedne doze Combivira zdravim dobrovoljcima, srednje (CV) vrijednosti C_{max} lamivudina iznosile su 1,6 µg/ml (32%), a zidovudina 2,0 µg/ml (40%), a odgovarajuće vrijednosti AUC bile su 6,1 µg h/ml (20%), odnosno 2,4 µg h/ml (29%). Medijan (raspon) t_{max} za lamivudin iznosio je 0,75 sata (0,50-2,00), a za zidovudin 0,50 sata (0,25-2,00). Opseg apsorpcije lamivudina i zidovudina (AUC_{∞}) i procijenjeni poluvijek nakon primjene Combivira s hranom bili su slični vrijednostima dobivenima nakon primjene Combivira bolesnicima natašte, iako se brzina apsorpcije (C_{max}, t_{max}) smanjila. Na osnovu ovih podataka, ustanovljeno je da se Combivir može uzimati sa i bez hrane.

Primjena drobljene tablete s malom količinom kašaste hrane ili tekućine, ne bi trebala utjecati na farmakološku djelotvornost lijeka, pa se ne očekuje niti promjena kliničkog učinka. Ovi se zaključci temelje na fizikalno-kemijskim i farmakokinetičkim podacima, ali pod pretpostavkom da je bolesnik u odmah uzeo 100% zdrobljene tablete.

Raspodjela

U intravenskim studijama izmjerene su srednje vrijednosti prividnog volumena raspodjele od 1,3 l/kg za lamivudin i 1,6 l/kg za zidovudin. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i ograničeno se veže za glavni protein u plazmi-albumin (<36% serumskog albumina *in vitro*). Zidovudin se veže za proteine plazme u rasponu od 34% do 38%. Za Combivir se ne očekuju interakcije lijekova koje uključuju promjene mjesta vezanja.

Podaci ukazuju da lamivudin i zidovudin prodiru u središnji živčani sustav i ulaze u cerebrospinalni likvor. Srednji omjer koncentracija lamivudina u likvoru i serumu 2-4 sata nakon oralne primjene iznosi oko 0,12, a zidovudina 0,5. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost s kliničkom djelotvornošću nije poznat.

Biotransformacija

Metabolizam predstavlja manje važan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom izlučuje iz organizma putem bubrega, u nepromijenjenom obliku. Vjerojatnost metaboličkih interakcija lamivudina s drugim lijekovima je vrlo mala zbog niskog opsega metabolizma u jetri (5-10%) i slabog vezanja za proteine plazme.

Glavni metabolit zidovudina u plazmi i urinu je 5'-glukuronid i u tom se obliku bubrezima izlučuje 50-80% primijenjene doze lijeka. Zidovudin se nakon intravenske primjene jednim dijelom metabolizira u 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT).

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi 18-19 sati. Prosječna vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi oko 0,32 l/h/kg, s predominantnim bubrežnim klirensom (>70%) putem organskog kationskog transportnog sistema. Studije na bolesnicima s oštećenjem bubrega pokazuju da disfunkcija bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Preporuča se smanjenje doze lamivudina u bolesnika s klirensom kreatinina ≤30 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanjima s intravenski primijenjenim zidovudinom, izmjerena srednja vrijednost terminalnog poluvijeka u plazmi iznosila je 1,1 sat, a prosječni sistemski klirens iznosio je 1,6 l/h/kg. Renalni klirens zidovudina procijenjen je na 0,34 l/h/kg, ukazujući na pretežno izlučivanje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Koncentracije zidovudina su povišene u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem bubrega.

Farmakokinetika u djece

Farmakokinetički profil zidovudina u djece starije od 5-6 mjeseci života je sličan onome u odraslih. Zidovudin se dobro apsorbira iz crijeva i u svim ispitivanim dozama, u djece i odraslih, bioraspoloživost se kretala između 60 i 74%, sa srednjom vrijednosti od 65%. Vrijednosti C_{SSmax} su bile 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) nakon primjene 120 mg zidovudina (u otopini)/ m^2 površine tijela, te 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) nakon doze od 180 mg/ m^2 površine tijela. Lijek primijenjen u djece u dozi od 180 mg/ m^2 četiri puta dnevno imao je sličnu sistemsku izloženost (24-satna ukupna bioraspoloživost AUC 40,0 h μM ili 10,7 h $\mu g/ml$), kao i doza od 200 mg šest puta dnevno primijenjene u odraslih (40,7 h μM ili 10,9 h $\mu g/ml$).

Farmakokinetika zidovudina ispitivana je u šestoro djece inficirane virusom HIV-a, dobi od 2 do 13 godina, koja su primala zidovudin u dozi od 120 mg/ m^2 tri puta dnevno, te ponovo nakon promjene doze na 180 mg/ m^2 dvaput dnevno. Sistemska izloženost (dnevni AUC i C_{max}) u plazmi nakon primjene lijeka dvaput dnevno pokazala se ekvivalentnom ukupnoj dnevnoj dozi primijenjenoj u tri zasebne doze [Bergshoeff, 2004].

Farmakokinetika lamivudina u pedijatrijskih bolesnika i odraslih je podjednaka. Doduše, apsolutna bioraspoloživost (otprilike 55-65%) je smanjena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina. Uz to su vrijednosti sistemskog klirensa veće u mlađih pedijatrijskih bolesnika i opadaju s dobi, te dosežu vrijednosti kao u odraslih oko dvanaeste godine života. Temeljem tih razlika, preporučena doza lamivudina u djece (starije od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 30 kg) je 4 mg/kg u dvije dnevne doze. Ta će doza postići prosječni AUC₀₋₁₂ u rasponu 3800-5300 ng h/ml. Najnoviji nalazi upućuju na to da se izloženost u djece ispod 6 godina može smanjiti za otprilike 30% u odnosu na druge starosne skupine. Dodatni podaci vezani za navedeno se očekuju, a za sada dostupni podaci ne ukazuju na smanjenu djelotvornost lamivudina u ovoj dobnoj skupini oboljelih.

Farmakokinetika u trudnoći

Farmakokinetička svojstva lamivudina i zidovudina su slična onima u žena koje nisu trudne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Klinički značajni učinci kombinacije lamivudina i zidovudina su anemija, neutropenija i leukopenija.

Mutagenost i karcinogenost

Ni lamivudin, niti zidovudin nemaju mutageno djelovanje u bakterijskim testovima, ali kao i mnogi drugi analozi nukleozida inhibiraju replikaciju stanične DNA u testovima na sisavcima *in vitro*, npr. na stanicama limfoma miša.

Lamivudin nije pokazao nikakvu genotoksičnu aktivnost u studijama *in vivo* pri dozama koje uzrokuju 40-50 puta više koncentracije u plazmi u odnosu na koncentraciju koja se postiže pri terapijskim dozama lijeka. Zidovudin je pokazao klastogeni učinak u mikronukleusnom testu na miševima pri ponavljanim oralnim dozama. U limfocitima u perifernoj krvi bolesnika sa sindromom stečene imunodeficiencije (AIDS) na liječenju zidovudinom uočen je veći broj razlomljenih kromosoma.

Jedno pilot ispitivanje pokazalo je da se zidovudin inkorporirao u DNA jezgre leukocita u odraslih osoba, uključujući trudnice, koji se liječe zidovudinom zbog HIV-1 infekcije ili radi prevencije prijenosa virusa s majke na dijete. Zidovudin se također ugradio u DNA leukocita iz pupčane vrpce novorođenčadi čije su majke liječene zidovudinom. U ispitivanjima genotoksičnosti preko placente na majmunima uspoređivao se sami zidovudin s kombinacijom zidovudina i lamivudina u dozama ekvivalentnim ljudskim. Ispitivanje je pokazalo da je kod fetusa koji su *in utero* bili izloženi kombinaciji došlo do opsežnije ugradnje DNA analoga nukleozida u više organa fetusa i do većeg

skraćivanja telomera nego kod onih koji su bili izloženi samo zidovudinu. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Kancerogeni potencijal kombinacije lamivudina i zidovudina nije ispitivan.

U dugotrajnim ispitivanjima oralne kancerogenosti u štakora i miševa, lamivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal.

U ispitivanjima kancerogenosti peroralne uporabe zidovudina na miševima i štakorima opažena je kasna pojava tumora vaginalnog epitela. Daljnje ispitivanje intravaginalne kancerogeneze potvrdilo su hipotezu da su vaginalni tumori posljedica dugotrajne lokalne izloženosti vaginalnog epitela glodavaca visokim koncentracijama nemetaboliziranog zidovudina u urinu. Nisu zabilježene druge neoplazme vezane uz primjenu zidovudina u bilo kojeg spola obje vrste.

Dodatno, u miševa su provedena dva ispitivanja transplacentarne kancerogenosti. U jednom ispitivanju koje je proveo američki Nacionalni institut za rak, zidovudin je primijenjen u najvećoj podnošljivoj dozi skotnim ženjkama od 12. do 18. dana gestacije. Godinu dana po okotu, uočen je porast učestalosti neoplazmi pluća, jetre i ženskog reproduktivnog sustava u potomaka izloženih najvišoj dozi (420 mg/kg tjelesne težine pri okotu).

U drugom ispitivanju su miševima u razdoblju od 24 mjeseca davali zidovudin u dozama do 40 mg/kg, počevši prenatalno od 10. dana gestacije. Jedine posljedice primjene lijeka bili su kasni tumori vaginalnog epitela koji su se javljali približno u isto vrijeme i jednako često kao i u standardnoj studiji oralne kancerogenosti. Drugo ispitivanje tako nije pružilo dokaze da bi zidovudin djelovao kao transplacentalni kancerogen.

Iako klinički značaj ovih nalaza nije poznat, podaci ukazuju na to da je potencijalna klinička korist veća od kancerogenog rizika kod ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti lamivudin je uzrokovao porast rane smrtnosti embrija zečeva pri relativno niskoj sistemskoj izloženosti, u usporedbi s onom u ljudi. Taj učinak nije uočen u štakora čak i pri izuzetno visokoj sistemskoj izloženosti. Zidovudin ima sličan učinak u obje vrste, no samo pri visokoj sistemskoj izloženosti. Lamivudin nije pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama. Zidovudin primijenjen štakorima tijekom organogeneze, u dozama toksičnim za majku, pokazao je povećanu incidenciju malformacija, no nije bilo dokaza o fetalnim abnormalnostima kada je primjenjivan u manjim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija sadrži neprozirna polivinilklorid/aluminijska blister pakiranja.
Kartonska kutija sadrži bijelu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Obje vrste pakiranja sadrže 60 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. ožujka 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. veljače 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Combivir 150 mg/300 mg filmom obložene tablete
lamivudin/zidovudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:
150 mg lamivudina
300 mg zidovudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
Tablete s razdjelnim urezom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/058/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

combivir

17. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Combivir 150 mg/300 mg filmom obložene tablete
lamivudin/zidovudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:
150 mg lamivudina
300 mg zidovudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
Tablete s razdjelnim urezom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/058/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

BLISTER PAKIRANJE, KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Combivir 150 mg/300 mg filmom obložene tablete
lamivudin/zidovudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

150 mg lamivudina
300 mg zidovudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
Tablete s razdjelnim urezom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/058/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

combivir

17. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDNISTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Combivir 150 mg/300 mg tablete
lamivudin/zidovudin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Combivir 150 mg/300 mg filmom obložene tablete lamivudin/zidovudin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Combivir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Combivir
3. Kako uzimati Combivir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Combivir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Combivir i za što se koristi

Combivir je namijenjen liječenju infekcija HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih bolesnika i djece.

Combivir sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste u liječenju HIV infekcije: lamivudin i zidovudin. One pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova, nazvanih *nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Combivir ne liječi u potpunosti infekciju HIV-a, već smanjuje količinu virusa u Vašem tijelu i održava je na niskoj razini. Istodobno povećava broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja Vašem organizmu da se obrani od infekcije.

Ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje Combivirom na isti način. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Combivir

Nemojte uzimati Combivir

- ako ste **alergični** na lamivudin ili zidovudin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate **vrlo nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)** ili **vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)**.

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s Combivirom

Pojedine osobe koje uzimaju Combivir ili drugu kombiniranu terapiju za HIV su pod višim rizikom od razvoja ozbiljnih nuspojava. Stoga morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako ste ikada bolovali od **bolesti jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju hepatitisa B nemojte prestajati uzimati Combivir bez prethodnog savjetovanja s Vašim liječnikom, jer bi se hepatitis mogao vratiti)
- ako imate **bubrežnu bolest**
- ako ste ozbiljno **pretili** (posebice ako ste žena)

Obavijestite Vašeg liječnika ako se išta od navedenog odnosi na Vas. Vaš liječnik će odlučiti da li je ovaj lijek pogodan za Vas. Možda ćete trebati dodatne pretrage, uključujući krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. Pogledajte dio 4 za više informacija.

Obratite pozornost na važne simptome

Neki ljudi koji uzimaju terapiju za liječenje HIV-a razvijaju i druga stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost za vrijeme uzimanja Combivira.

Pozorno pročitajte informacije “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV” u dijelu 4 ove upute.

Drugi lijekovi i Combivir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove ili one koje ste nabavili bez recepta.

Zapamtite da svakako obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako započnete uzimati nove lijekove dok uzimate istodobno Combivir.

Ovi lijekovi se ne bi smjeli uzimati zajedno s Combivirom:

- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin, za liječenje **infekcija HIV-om ili infekcije hepatitisa B**
 - emtricitabin, za liječenje **infekcije HIV-om**
 - stavudin, za liječenje **infekcije HIV-om**
 - ribavirin ili injekcije ganciklovira, za liječenje **virusnih infekcija**
 - visoke doze antibiotika **kotrimoksazola**
 - kladribin, koristi se za liječenje **leukemije vlasastih stanica**
- Obavijestite Vašeg liječnika** ako ste započeli s terapijom bilo kojim od navedenih lijekova.

Neki lijekovi mogu utjecati na češći razvoj nuspojava ili pogoršati postojeće nuspojave.

Oni uključuju:

- natrijev valproat, za liječenje **epilepsije**
- interferon, za liječenje virusnih infekcija
- pirimetamin, za liječenje malarije i ostalih infekcija parazitima
- dapson, za prevenciju pneumonije i liječenje kožnih infekcija
- flukonazol ili flucitozin, za liječenje gljivičnih infekcija kao što je kandida
- pentamidin ili atovakvanon, za liječenje infekcija parazitima kao što je pneumonija izazvana s *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP)
- amfotericin ili kotrimoksazol, za liječenje gljivičnih i bakterijskih infekcija
- probenecid, za liječenje gihta i sličnih stanja, uz terapiju antibioticima radi bolje efikasnosti
- metadon, koji se primjenjuje kao nadomjesna terapija za heroin
- vinkristin, vinblastin ili doksorubicin, za liječenje **karcinoma**.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

Neki lijekovi imaju interakciju s Combivirom

Oni uključuju:

- **klaritromicin**, antibiotik
ako **uzimate** klaritromicin, uzmite Vašu dozu 2 sata prije ili poslije uzimanja Combivira.
- **fenitoin**, za liječenje **epilepsije**.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate fenitoin. Liječnik bi Vas trebao nadzirati dok uzimate Combivir.

- lijekove (obično u tekućem obliku) koji sadrže **sorbitol i druge šećerne alkohole** (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

Trudnoća

Ako ste trudni, ako ostanete trudni ili planirate trudnoću, porazgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim nuspojavama, te koristima i rizicima liječenja Combivirom za Vas i Vaše dijete.

Combivir i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. **Ako ste Combivir uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Mala količina sastojaka lijeka Combivir također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od Combivira možete osjećati omaglicu ili druge nuspojave koje Vam mogu smanjiti pažnju.

Nemojte voziti ili koristiti strojeve ako se ne osjećate dobro.

Combivir sadrži natrij

- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Combivir

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Combivir tablete progutajte s malo vode. Combivir možete uzimati s ili bez hrane.

Ako ne možete progutati tabletu, možete je izdrobiti i pomiješati s malom količinom hrane ili tekućine, te cijelu dozu odmah progutati.

Ostanite u redovitom kontaktu s Vašim liječnikom

Combivir Vam pomaže da kontrolirate Vaše stanje bolesti. Terapiju trebate uzimati svakodnevno, kako bi spriječili da se Vaša bolest pogorša. No, Vi i nadalje možete razviti drugu infekciju ili bolesti povezane s HIV infekcijom.

Ostanite u kontaktu s Vašim liječnikom i nemojte prestati uzimati Combivir bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Koliku dozu uzeti

Odrasli i adolescenti tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza Combivira je jedna tableta dva puta na dan.

Uzmite tablete u redovito vrijeme, s razmakom od otprilike 12 sati između svake tablete.

Djeca s tjelesnom težinom između 21 kg i 30 kg

Uobičajena početna doza Combivira je pola ($\frac{1}{2}$) tablete ujutro, a jedna cijela tableta navečer.

Djeca s tjelesnom težinom između 14 kg i 21 kg

Uobičajena početna doza Combivira je pola ($\frac{1}{2}$) tablete ujutro i pola ($\frac{1}{2}$) tablete navečer.

Za djecu s tjelesnom težinom manjom od 14 kg, preporučuje se odvojeno uzimanje lamivudina i zidovudina (sastojaka Combivira) kao zasebnih pripravaka.

Ako uzmete više Combivira nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše Combivira, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ili se javite za savjet u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Combivir

Ako zaboravite jednu dozu, uzmite je čim se sjetite i nastavite sa terapijom kao prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Liječenje lijekom Combivir često uzrokuje gubitak masnog tkiva u nogama, rukama i licu (lipoatrofija). Taj gubitak tjelesne masti nije se potpuno oporavio nakon prekidanja liječenja zidovudinom. Vaš liječnik treba nadzirati znakove lipoatrofije. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakav gubitak masnog tkiva u Vašim nogama, rukama i licu. Kad se ti znakovi pojave, valja prekinuti primjenu lijeka Combivir i promijeniti Vaše liječenje HIV-a.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće odrediti jesu li neke nuspojave uzrokovane Combivirom, drugim istodobno primijenjenim lijekovima ili su posljedica same bolesti. **Zato je vrlo važno da svog liječnika obavijestite o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Osim nuspojava navedenih dolje za Combivir, za vrijeme kombinirane terapije za HIV, mogu se razviti i druge nuspojave.

Vrlo je važno pročitati informacije u dijelu “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV”.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u više od 1 na 10 osoba**:

- glavobolja
- mučnina.

Česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10 osoba**:

- povraćanje
- proljev
- bolovi u trbuhu

- gubitak apetita
- omaglica
- umor, gubitak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- osjećaj opće slabosti
- teškoće pri spavanju (insomnija)
- mišićna bol i neugoda
- bol u zglobovima
- kašalj
- nadraženost nosa ili curenje iz nosa
- osip
- gubitak kose (alopecija).

Česte nuspojave koje se mogu javiti u krvnim pretragama:

- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija) ili niski broj bijelih krvnih stanica (neutropenija ili leukopenija)
- porast razine jetrenih enzima
- povišenje razine bilirubina (tvar koja se proizvodi u jetri) u krvi što može činiti Vašu kožu žutom.

Manje česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 100** osoba:

- osjećaj nedostatka zraka
- vjetrovi (nadutost)
- svrbež
- slabost mišića.

Manje česte nuspojave koje se mogu javiti u krvnim pretragama:

- smanjenje broja stanica važnih za zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*) ili svih vrsta krvnih stanica (*pancitopenija*).

Rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 1000** osoba:

- ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oticanje lica, jezika ili grla što može dovesti do poteškoća u gutanju ili disanju
- poremećaji jetre, kao što je žutica, povećana ili masna jetra, upala (hepatitis)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi; pogledajte sljedeći odjeljak „Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV“)
- upala gušterače (pankreatitis)
- bol u prsištu, bolest srčanog mišića (kardiomiopatija)
- napadaji (konvulzije)
- osjećaj depresije ili anksioznosti, nemogućnost koncentracije, pospanost
- loša probava, smetnje vezane za okus
- promjene boje Vaših noktiju, kože ili unutrašnjosti usta
- simptomi slični gripi - zimica i znojenje
- osjećaj trnaca u koži (iglica ili pribadača)
- osjećaj slabosti u udovima
- razgradnja mišićnog tkiva
- utrnulost
- učestalo mokrenje
- povećanje dojki u muškaraca

Rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- povišena razina enzima koji se zovu amilaze

- zatajenje stvaranja novih crvenih krvnih stanica iz koštane srži (*aplazija crvenih krvnih stanica*).

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 od 10 000** osoba:

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- zatajenje stvaranja novih crvenih ili bijelih krvnih stanica iz koštane srži (*aplastična anemija*).

Ako dobijete nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je **obavijestiti liječnika ili ljekarnika**. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Kombinirana terapija kao što je Combivir može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

Stare infekcije mogu se ponovno javiti

Bolesnici s uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav, te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističkih infekcija). Kada takvi bolesnici započnu liječenje može se dogoditi da je došlo do ponovne aktivacije starijeg do tada skrivenog upalnog procesa koji može uzrokovati znakove i simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava, kako bi tijelo započelo borbu s tim infekcijama.

Nakon što ste započeli uzimati lijek za liječenje Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se također pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje nastaje kada imunološki sistem napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koji simptome infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i kreće se prema trupu tijela, lupanje srca, tremor i hiperaktivnost, javite se odmah svom liječniku kako bi dobili potrebno liječenje.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma prilikom uzimanja Combivira:

Odmah obavijestite Vašeg liječnika. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju prije nego li se savjetujete s Vašim liječnikom.

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna nuspojava

Pojedine osobe koje uzimaju Combivir, razviju stanje koje se zove laktacidoza, zajedno s povećanjem jetre.

Laktacidoza je uzrokovana nakupljanjem mliječne kiseline u tijelu. Rijetko se javlja, a ako se javi to je obično nakon nekoliko mjeseci liječenja. Može postati po život opasna, uzrokujući zatajenje unutarnjih organa. Laktacidoza će se prije razviti kod osoba koje imaju oštećenje jetre, ili su pretile (osobe s prekomjernom tjelesnom težinom), posebice žene.

Znakovi laktacidoze uključuju:

- duboko, ubrzano, otežano disanje
- omamljenost
- utrnulost ili slabost u ekstremitetima
- mučninu, povraćanje
- bol u trbuhu.

Za vrijeme liječenja Vaš liječnik će nadzirati moguću pojavu znakova laktacidoze kod Vas. Ako imate bilo koji od gore navedenih simptoma ili bilo koje druge simptome koji Vas zabrinjavaju:

Posjetite Vašeg liječnika čim prije je moguće.

Možete imati problema s Vašim kostima

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju. Stoga bolesnici mogu češće razviti navedeno stanje:

- ako su uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- ako su također uzimali protuupalne lijekove nazvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su suviše pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- krutost zglobova
- probadanja i bolovi (posebice u kuku, koljenu i ramenu)
- otežano kretanje.

Ako ste primijetili neki od ovih simptoma:

Obavijestite Vašeg liječnika.

Ostali učinci koji se mogu pojaviti u krvnim pretragama

Kombinirana terapija za HIV može isto tako uzrokovati:

- povišene razine mliječne kiseline u krvi koje u rijetkim slučajevima mogu dovesti do laktacidoze

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Combivir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Combivir sadrži

Djelatne tvari su lamivudin i zidovudin.

Pomoćne tvari su

- jezgra tablete; mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (bez glutena), magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid
- ovojnica tablete; hipromeloza, titanijev dioksid, makrogol 400, polisorbat 80.

Kako Combivir izgleda i sadržaj pakiranja

Combivir filmom obložene tablete dostupne su u kutijama koje sadrže blister pakiranja ili boce sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Obje vrste pakiranja sadrže 60 filmom obloženih tableta. Bijele su do gotove bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s razdjelnim urezom i utisnutim natpisom “GXFC3” na obje strane.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

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 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 5 80000334

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.