

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Combivir 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje Combivir tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje 150/300 mg tabletėje yra 0,945 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos arba balkšvos kapsulės formos plėvele dengtos tabletės su vagele; abiejose tablečių pusėse įspaustas užrašas „GXFC3”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Combivir vartojamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) infekuotų pacientų antiretrovirusiam kombinuotam gydymui (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą turi gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Combivir galima vartoti su maistu arba be jo.

Kad dozė būtų suvartota visa, tabletę (tabletes) reikia praryti nesmulkintą. Pacientai, kurie negali praryti tablečių, gali susmulkinti tabletę (tabletes) ir ištirpinti nedideliame kiekyje pusiau skysto maisto arba skysčio ir visa tai turi būti nedelsiant suvartojama (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau nei 30 kg

Rekomenduojama vartoti po vieną Combivir tabletę du kartus per parą.

Vaikams, sveriantiems 21–30 kg

Rekomenduojama geriamoji Combivir dozė yra pusė tabletės ryte ir viena visa tabletė vakare.

Vaikams, sveriantiems 14–21 kg

Rekomenduojama geriamoji Combivir dozė yra po pusę tabletės du kartus per parą.

Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 14–30 kg, dozavimas paremtas visų pirma farmakokinetiniu modeliavimu ir klinikiniais tyrimais, vartojant atskirus lamivudino ir zidovudino preparatus. Kadangi dėl farmakokinetikos pokyčių zidovudino veikimas gali sustiprėti, būtina nuolat stebėti šiuos pacientus. Jei pacientams, sveriantiems 21–30 kg, pasireiškia netoleravimas dėl poveikio virškinimo

sistamai, toleranciją galima pasiekti vartojant po pusę tabletės tris kartus per parą.

Vaikams, sveriantiems mažiau nei 14 kg, Combivir vartoti negalima, nes neįmanoma tiksliai parinkti tinkamos dozės pagal kūno svorį. Šiems pacientams lamivudinas ir zidovudinas turi būti skiriami kaip atskiri preparatai, dozes parenkant remiantis šių produktų rekomendacijomis. Šie pacientai ir tie, kurie negali nuryti tablečių, gali vartoti geriamąjį lamivudino ir zidovudino tirpalą.

Jeigu reikia nutraukti vienos iš veikliųjų medžiagų vartojimą ar sumažinti dozę, yra galimybė pasirinkti atskirus lamivudino ir zidovudino preparatus tabletėmis, kapsulėmis ar geriamąjį tirpalą.

Sutrikus inkstų funkcijai

Sergant inkstų nepakankamumu, lamivudino ir zidovudino koncentracijos padidėja, nes sulėtėja jų išskyrimas (žr. 4.4 skyrių). Ligoniams su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), skirtini atskiri lamivudino ir zidovudino preparatai, nes gali prireikti koreguoti jų dozes. Gydytojai turi vadovautis šių vaistų aprašymais.

Sutrikus kepenų funkcijai

Ištyrus nedidelį skaičių ligonių, sergančių kepenų ciroze, nustatyta, kad esant kepenų nepakankamumui zidovudinas gali kauptis, nes sulėtėja jo jungimasis su gliukurono rūgštimi. Ištyrus pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų nepakankamumu, nustatyta, kad lamivudino farmakokinetikai žymesnės įtakos kepenų funkcijos sutrikimas neturi. Kadangi gali prireikti koreguoti zidovudino dozę, ligoniams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, rekomenduojama skirti atskirus lamivudino ir zidovudino preparatus. Gydytojai turi vadovautis šių vaistų aprašymais.

Dozės koregavimas, atsiradus nepageidaujamiems kraujo pokyčiams

Jei hemoglobino koncentracija kraujyje sumažėja žemiau 9 g/dl (5,59 mmol/l) arba neutrofilų skaičius - mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$, gali prireikti koreguoti zidovudino dozę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Kadangi vartojant Combivir negalima keisti zidovudino dozės, turi būti skiriami atskiri zidovudino ir lamivudino preparatai. Gydytojai turi vadovautis šių vaistų aprašymais.

Dozavimas senyviems žmonėms

Nėra konkrečių duomenų apie šią amžiaus grupę, tačiau būtinas ypatingas atsargumas, nes senatvėje gali atsirasti tokių su amžiumi susijusių pokyčių kaip susilpnėjusi inkstų funkcija bei pakitę kraujo rodikliai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Zidovudino negalima vartoti, jei yra žymiai sumažėjęs neutrofilų skaičius ($<0,75 \times 10^9/l$) arba labai maža hemoglobino koncentracija kraujyje ($<7,5$ g/dl arba 4,65 mmol/l). Todėl Combivir kontraindikuotinas tokiems ligoniams (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šiame skyriuje pateikti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, kurių reikia imtis vartojant tiek lamivudiną, tiek ir zidovudiną. Vartojant sudėtinį preparatą Combivir, kokių nors kitų papildomų atsargumo priemonių imtis nereikia.

Jei reikia koreguoti dozę, rekomenduojama skirti atskirus lamivudino ir zidovudino preparatus (žr. 4.2 skyrių). Tokiais atvejais gydytojas turi vadovautis šių vaistų aprašymais.

Reikia vengti kartu vartoti stavudino ir zidovudino (žr. 4.5 skyrių).

Gretutinės infekcinės ligos

Ligoniai, vartojantys Combivir arba kitus antiretrovirusinius vaistus, gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcijomis arba kitomis ŽIV infekcijos komplikacijomis. Todėl juos ir toliau turi atidžiai stebėti gydytojai, patyrę gydant ŽIV infekciją.

Nepageidaujami kraujo pokyčiai

Ligoniams, vartojantiems zidovudiną, gali išsivystyti anemija, neutropenija ir leukopenija (paprastai dėl neutropenijos). Tai dažniau būna, kai skiriamos didesnės zidovudino dozės (1200-1500 mg/d), ir, jei prieš gydymą paciento kaulų čiulpų rezervai išsekę, ypač vėlesnėse ŽIV infekcijos stadijose. Todėl skiriant Combivir reikia atidžiai sekti kraujo rodiklius (žr. 4.3 skyrių). Šie kraujo pokyčiai paprastai atsiranda tik po 4-6 gydymo savaitių. Apskritai ligoniams, sergantiems pažengusia kliniškai išreikšta ŽIV infekcija, pirmuosius tris gydymo mėnesius rekomenduojama tirti kraują ne rečiau kaip kas dvi savaites, o vėliau - ne rečiau kaip kas mėnesį.

Ankstyvose ŽIV infekcijos stadijose nepageidaujami kraujo pokyčiai pasitaiko retai. Priklausomai nuo bendros ligonio būklės, kraujo tyrimus galima daryti rečiau (pvz., kas vieną ar tris mėnesius). Be to, jei gydant Combivir atsiranda sunki anemija arba kaulų čiulpų slopinimas, arba prieš gydymą buvo nusilpusi kaulų čiulpų funkcija (pvz., hemoglobino koncentracija < 9 g/dl (5,59 mmol/l) arba neutrofilų skaičius < $1,0 \times 10^9/l$ (žr. 4.2 skyrių), gali prireikti atitinkamai koreguoti zidovudino dozes. Kadangi vartojant Combivir negalima keisti zidovudino dozės, turi būti skiriami atskiri zidovudino ir lamivudino preparatai. Gydytojai turi vadovautis šių vaistų aprašymais.

Pankreatitas

Lamivudinu ir zidovudinu gydomi ligoniai kartais susirgdavo pankreatitu. Tačiau nežinia, ar šią ligą sukeldavo antiretrovirusiniai vaistai, ar ŽIV infekcija. Jei atsiranda pankreatitui būdingų klinikinių simptomų arba laboratorinių rodiklių pokyčių, reikia tuojau pat nutraukti gydymą Combivir.

Pieno rūgšties acidozė

Buvo pranešta apie atvejus, kai vartojant zidovudiną, pasireiškė pieno rūgšties acidozė, kuri paprastai buvo susijusi su hepatomegalija ir kepenų steatoze. Ankstyvieji simptomai (simptominė hiperlaktatemija) – lengvas virškinimo sutrikimas (pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas), bendras negalavimas, apetito netekimas, svorio kritimas, kvėpavimo sutrikimo simptomai (greitas ir/ar gilus alsavimas) ar neurologiniai simptomai (įskaitant judesių silpnumą).

Pieno rūgšties acidozė pasižymi dideliu mirtingumu ir gali būti susijusi su pankreatitu, kepenų ar inkstų nepakankamumu.

Paprastai pieno rūgšties acidozė išsivysto po kelių ar keleto gydymo mėnesių.

Jeigu pasireiškia simptominė hiperlaktatemija ir išsivysto metabolinė/pieno rūgšties acidozė, progresuoja hepatomegalija arba pradeda greitai didėti aminotransferazių aktyvumas, reikia nutraukti gydymą zidovudinu.

Zidovudiną reikia skirti atsargiai kiekvienam pacientui (ypač nutukusioms moterims), kuriam diagnozuota hepatomegalija, hepatitas arba yra kitų žinomų kepenų ligų ir kepenų steatozės rizikos veiksnių (įskaitant kai kurių vaistinių preparatų ir alkoholio vartojimą). Pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatitu C bei yra gydomi alfa interferonu ir ribavirinu, rizika yra ypač didelė.

Padidėjusios rizikos grupės pacientus reikia atidžiai stebėti.

Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio kūdikiui esant gimdoje

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Lipoatrofija

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris siejamas su toksiniu poveikiu mitochondrijoms. Lipoatrofijos dažnis ir sunkumas yra susijęs su kaupiamąja ekspozicija. Šis riebalinio audinio sunykimas, kuris yra labiausiai pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje, gali būti negrįžtamas pakeitus į gydymo planą, kurio sudėtyje nėra zidovudino. Reikia reguliariai įvertinti, ar pacientams gydymo zidovudinu ir vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra zidovudino (Combivir ir Trizivir), metu neatsiranda lipoatrofijos požymių. Įtarus, kad vystosi lipoatrofija, reikia skirti gydymą pagal kitokį planą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusinėmis preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija (dažnai dar vadinama PCP). Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [Graves] ligą ir autoimuninę hepatitą), pasireiškusių imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kepenų ligos

Jei lamivudinu kartu gydoma ŽIV ir hepatito B virusas (HBV), papildomos informacijos apie lamivudino vartojimą, gydant hepatito B infekciją, galite rasti Zeffix Preparato charakteristikų santraukoje.

Zidovudino saugumas ir efektyvumas pacientams, turintiems žymius kepenų funkcijos sutrikimus, nustatytas nebuvo.

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems ir gaunantiems kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reiškinių rizika. Tuo atveju, kai kartu taikomas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, prašome peržiūrėti atitinkamą informaciją apie šiuos vaistus.

Jei Combivir vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems ir HBV, rekomenduojama periodiškai 4 mėnesius stebėti tiek kepenų funkcijos rodiklius, tiek ir HBV replikacijos rodmenis, kadangi nutraukus gydymą lamivudinu gali stipriai paūmėti hepatitas.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems jau anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai; šiuos pacientus reikia tikrinti įprasta tvarka. Jei tokiems pacientams pablogėja kepenų liga, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti.

Ligoniai, užsikrėtę dar ir hepatito C virusu

Dėl didesnio anemijos pavojaus ribavirino ir zidovudino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Combivir negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino arba emtricitabino.

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas asmenims, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min, vartojantiems Combivir, lamivudino ekspozicija (AUC) gali būti 1,6–3,3 karto didesnė nei pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min. Atsitiktinės atrankos būdu atliktų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose Combivir būtų lyginamas su atskirais komponentais pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min ir kurie vartojo pakoreguotą lamivudino dozę, saugumo duomenų nėra. Pirminių lamivudino kartu su zidovudinu registracijos tyrimų metu didesnė lamivudino ekspozicija buvo susijusi su didesniu hematologinio toksiškumo (neutropenijos ir anemijos) dažniu, nors nutraukti gydymą dėl neutropenijos ar anemijos teko po $< 1\%$ tiriamųjų. Gali pasireikšti ir kitų su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., virškinimo trakto ir kepenų sutrikimų).

Pacientai, kurių nuolatinis kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min ir kurie vartoja Combivir, turi būti stebimi dėl su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, ypač hematologinio toksiškumo. Jei atsiranda nauja arba pasunkėja neutropenija ar anemija, rekomenduojama koreguoti lamivudino dozę pagal nurodytą lamivudino skyrimo informaciją, dozės korekcija negali būti pasiekama vartojant Combivir. Jei reikia koreguoti lamivudino dozę, Combivir vartojimą reikia nutraukti ir gydymo schemai sudaryti naudoti atskirus komponentus.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Combivir sudėtyje yra lamivudino ir zidovudino, todėl bet kokia šioms veikliosioms medžiagoms būdinga sąveika gali pasireikšti ir vartojant Combivir. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kliniškai reikšmingos sąveikos tarp lamivudino ir zidovudino nėra.

Zidovudinas pirmiausia metabolizuojamas veikiant UGT fermentams. Vartojant UGT fermentus sužadinančius ar slopinančius vaistinius preparatus, gali pakisti zidovudino ekspozicija. Lamivudinas šalinamas per inkstus. Aktyvi lamivudino sekrecija į šlapimą priklauso nuo organinių katijonų pernašos (OKP). Lamivudiną vartojant kartu su OKP inhibitoriais ar nefrotoksinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais, lamivudino ekspozicija gali padidėti.

Citochromo P₄₅₀ izofermentai (pvz.: CYP 3A4, CYP 2C9 ar CYP 2D6) lamivudino ir zidovudino metabolizmą veikia nereikšmingai, o pačios veikliosios medžiagos neslopina ir neaktyvina šios fermentų sistemos. Todėl yra mažai galimybių sąveikauti su antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais, ne nukleozidais ir kitais vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia pagrindiniai P₄₅₀ izofermentai.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Toliau esantį sąrašą nereikėtų vertinti kaip išsamų, bet kaip apibūdinantį tirtų grupių vaistinius preparatus.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Didanozinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Didanozinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Stavudinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Stavudinas / zidovudinas	Dėl stavudino ir zidovudino antagonizmo aktyvumui prieš ŽIV <i>in vitro</i> , abiejų vaistinių preparatų veiksmingumas gali sumažėti.	
VAISTINIAI PREPARATAI INFEKCIŲS LIGOMS GYDYTI		
Atovakvonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma.
Atovakvonas / zidovudinas (750 mg du kartus per parą valgant / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑33 % Atovakvono AUC ↔	
Klaritromicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Combivir ir klaritromiciną reikia vartoti atskirai, darant maždaug 2 valandų pertrauką.
Klaritromicinas / zidovudinas (500 mg du kartus per parą / 100 mg kas 4 valandas)	Zidovudino AUC ↓12 %	
Trimetoprimas/sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 paras / vienkartinė 300 mg dozė)	Lamivudino AUC ↑40 % Trimetoprino AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔ (organinių katijonų pernašos slopinimas)	Combivir dozavimo keisti nebūtina, išskyrus atvejus, kai pacientui yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Jeigu nusprendžiama, kad būtina vartoti kartu su kotrimoksazolu,

Trimetoprimas/sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	reikia stebėti pacientų klinikinę būklę. <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltos pneumonijos (PCP) ir toksoplazmozės gydymas didelėmis trimetoprino/sulfametoksazolo dozėmis netirtas, todėl taip gydyti nereikėtų.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Flukonazolas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Flukonazolas / zidovudinas (400 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑74 % (UGT slopinimas)	
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Rifampicinas / zidovudinas (600 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↓48 % (UGT sužadinimas)	
VAISTINIAI PREPARATAI TRAUKULIAMS SLOPINTI		
Fenobarbitalis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Fenobarbitalis / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo zidovudino koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	
Fenitoinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Stebėti fenitoino koncentracijas.
Fenitoinas / zidovudinas	Fenitoino AUC ↑↓	
Valproinė rūgštis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Valproinė rūgštis / zidovudinas (250 mg arba 500 mg tris kartus per parą / 100 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑80 % (UGT slopinimas)	
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H1 RECEPTORIŲ BLOKATORIAI)		
Ranitidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis ranitidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Ranitidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Cimetidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis cimetidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Cimetidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
CITOTOKSINAI		

Kladribinas / lamivudinas	Sąveikų tyrimų neatlikta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse <i>in vitro</i> , dėl to iškyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu.	Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).
OPIOIDAI		
Metadonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų metadono dozavimo keisti greičiausiai neprireiks. Kartais gali tekti iš naujo palaipsniui padidinti metadono dozę.
Metadonas / zidovudinas (30-90 mg vieną kartą per parą / po 200 mg kas 4 valandas)	Zidovudino AUC ↑43 % Metadono AUC ↔	
URIKOZURINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Probenecidas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Probenecidas / zidovudinas (500 mg keturis kartus per parą / 2 mg/kg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑106 % (UGT slopinimas)	
IVAIRŪS		
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė Lamivudino: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Combivir vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkolių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.

Santrumpos: ↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = reikšmingų pokyčių nepasireiškia, AUC = angl., *area under the concentration versus time curve* – plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreivę, C_{max} = didžiausia išmatuota koncentracija, CL/F = tariamasis klirensas pavartojus per burną.

Vartojant zidovudiną gydymo ŽIV infekcijai gydyti plano sudėtyje, buvo pranešta apie anemijos paūmėjimą dėl ribavirino vartojimo, nors tikslų mechanizmą vis dar reikia išsiaiškinti. Dėl anemijos rizikos padidėjimo ribaviriną vartoti kartu su zidovudinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu jau paskirtas ART planas, reikėtų apsvarstyti zidovudino pakeitimo kombinuotos ART plane galimybes. Tai ypač svarbu pacientams, kuriems anksčiau zidovudinas sukėlė anemiją.

Kartu taikomas gydymas, ypač ūminių būklių gydymas vaistiniais preparatais, kurie gali būti toksiški

inkstams arba slopinti kaulų čiulpų funkciją (pvz.: sisteminio poveikio pentamidinu, dapsonu, pirimetaminu, kotrimoksazolu, amfotericinu, flucitozinu, gancikloviru, interferonu, vinkristinu, vinblastinu ar doksorubicinu), irgi gali didinti nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną riziką. Jeigu gydymas Combivir ir bet kuriais šių vaistinių preparatų yra būtinas, reikia papildomai pasirinkti inkstų funkcijos bei kraujo rodmenų stebėjimu ir, jeigu būtina, sumažinti vieno ar daugiau vaistinių preparatų dozes. Riboti klinikinių tyrimų duomenys reikšmingo nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną, vartojamą kartu su kotrimoksazolu (informaciją apie sąveiką, susijusią su lamivudinu ir kotrimoksazolu, žr. anksčiau), aerozoliniu pentamidinu, pirimetaminu ir profilaktikai vartojamomis acikloviro dozėmis, rizikos padidėjimo nerodo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, skiriant antiretrovirusinius vaistinius preparatus nėščiosioms ŽIV infekcijai gydyti ir naujagimio vertikalios užkrėtimo ŽIV rizikai mažinti, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir nėščiųjų gydymo patirtį. Šiuo atveju zidovudiną vartojant nėščiosioms ir vėliau gydant naujagimį, nustatyta, kad vertikalios vaisiaus užsikrėtimo ŽIV nuo motinos dažnis sumažėjo. Yra daug duomenų apie nėščias moteris, vartojusias lamivudiną arba zidovudiną, kurie neparodė toksinio poveikio apsigimimams (duomenys apie baigtis daugiau kaip 3 000 nėštumų, kurių metu vaistinio preparato buvo vartojama nuo pirmojo nėštumo trimestro, iš kurių daugiau kaip 2 000 atvejų buvo vartojama ir lamivudino, ir zidovudino). Atsižvelgiant į nurodytą didelį kiekį duomenų, apsigimimų rizika žmogui mažai tikėtina.

Combivir sudėtyje esančios veikliosios medžiagos gali slopinti ląstelių DNR replikaciją, o zidovudinas, vieno su gyvūnais atlikto tyrimo duomenimis, yra per placentą prasiskverbiantis kancerogenas (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Reikia numatyti hepatito atsinaujinimo nutraukus lamivudino vartojimą galimybę pacientėms, užsikrėtusioms ir hepatitu, kurios buvo gydomos vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (pvz., Combivir), o po to pastojo.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ir lamivudinas, ir zidovudinas išsiskiria į motinos pieną, kuriame jų koncentracijos būna panašios kaip ir kraujo serume.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Paskyrus vienkartinę 200 mg zidovudino dozę ŽIV infekuotoms moterims, vidutinės zidovudino koncentracijos motinos piene ir serume buvo panašios.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu įrodymų, kad zidovudinas ar lamivudinas sutrikdytų vaisingumą, negauta. Duomenų apie poveikį moterų vaisingumui nėra. Nustatyta, kad zidovudinas neturi įtakos spermos kiekiui, morfologijai ar judrumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Gydant ŽIV ligą lamivudinu ir zidovudinu, stebimos nepageidaujamos reakcijos vartojant šiuos vaistus atskirai arba kartu. Daugeliu atvejų neaišku, ar jas sukėlė lamivudinas, ar zidovudinas, ar kiti ŽIV gydymui naudojami vaistai, ar pati liga.

Kadangi Combivir sudaro lamivudinas ir zidovudinas, galima tikėtis nepageidaujamų reiškinių, kuriuos gali sukelti tiek viena, tiek kita vaisto veiklioji medžiaga. Nepastebėta, kad vartojant lamivudiną ir zidovudiną kartu padidėtų jų toksiškumas.

Vartojant zidovudiną pasitaikydavo reti, kai kada mirtini pieno rūgšties acidozės atvejai, paprastai susiję su sunkia hepatomegalija bei kepenų steatoze (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris labiausiai yra pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje. Combivir vartojančius pacientus reikia dažnai tirti ir apklausti, ar jiems neatsiranda lipoatrofijos požymių. Pastebėjus, kad vystosi lipoatrofija, gydymo Combivir tęsti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [Graves] ligą ir autoimuninę hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Lamivudinas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susiję su gydymu, išvardytos žemiau pagal organizmo sistemas, organų klases ir absoliutų dažnumą. Sutrikimai gali būti labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: neutropenija ir anemija (kartais abi sunkios), trombocitopenija.

Labai reti: gryna eritropoetinės ląstelių aplazija.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai reti: pieno rūgšties acidozė.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas, nemiga.
Labai reti: periferinė neuropatija (ar parestezijos).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: kosulys, nosies simptomai.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, nuolatiniai ar spazminiai pilvo skausmai, viduriavimas.
Reti: pankreatitas, serumo amilazės padidėjimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: laikinas kepenų fermentų (AST, ALT) aktyvumo padidėjimas.
Reti: hepatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: bėrimas, nuplikimas.
Reti: angioneurozinė edema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių skausmai, raumenų sutrikimai.
Reti: rabdomiolizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis, negalavimas, karščiavimas.

Zidovudinas

Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems ir paaugliams panašios. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos - tai anemija (gali prireikti perpilti kraują), neutropenija ir leukopenija. Šios reakcijos dažniau atsiranda vartojant didesnes vaisto dozes (1200-1500 mg per parą) ir vėlyvose ŽIV stadijose (ypač jei prieš gydymą buvo išsekę kaulų čiulpų rezervai), o dažniausiai - ligoniams, kurių kraujyje CD4+ ląstelių skaičius mažesnis nei 100/mm³ (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija dažniau pasitaiko tada, kai prieš gydymą zidovudinu būna sumažėjęs neutrofilų kiekis ir hemoglobino bei vitamino B₁₂ koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su gydymu, išvardytos žemiau pagal organizmo sistemas, organų klases ir absoliutų dažnumą. Sutrikimai gali būti labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, neutropenija ir leukopenija
Nedažni: trombocitopenija ir pancitopenija (su kaulų čiulpų hipoplazija)
Reti: gryna eritropoezės ląstelių aplazija
Labai reti: aplastinė anemija

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Reti: pieno rūgšties acidozė nesant hipoksemijos, anoreksija

Psichikos sutrikimai

Reti: nerimas ir depresija

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas

Dažni: galvos svaigimas

Reti: nemiga, parestezijos, mieguistumas, proto aštrumo sumažėjimas, traukuliai

Širdies sutrikimai

Reti: kardiomiopatija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys

Reti: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas

Dažni: vėmimas, pilvo skausmas ir viduriavimas

Nedažni: meteorizmas

Reti: burnos gleivinės pigmentacija, skonio pokyčiai ir dispepsija. Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: kepenų fermentų ir bilirubino koncentracijų padidėjimas kraujo serume.

Reti: tokie kepenų pažeidimai kaip sunki hepatomegalija su steatoze

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: bėrimas ir niežulys

Reti: nagų ir odos pigmentacija, dilgėlinė ir prakaitavimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: mialgija.

Nedažni: miopatija.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: dažnas šlapinimasis.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: ginekomastija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: negalavimas.

Nedažni: karščiavimas, neapibrėžtas skausmas ir astenija.

Reti: šaltkrėtis, krūtinės skausmas ir į gripą panašus sindromas.

Atvirų ir placebo kontroliuojamų tyrimų metu nustatyta, kad gydant zidovudinu pykinimas ir kiti dažni

jo nepageidaujami reiškiniai gerokai suretėja per pirmąsias kelias savaites.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Combivir perdozavimo patirtis ribota. Ūmiai perdozavus lamivudino ir zidovudino nepastebėta jokių specifinių simptomų be to, kas buvo išvardyta kalbant apie nepageidaujamą poveikį.

Perdozavus vaisto reikėtų stebėti ligonį, ar neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių) ir prireikus taikyti atitinkamą simptominių gydymą. Kadangi lamivudinas gali būti dializuojamas, perdozavimui gydyti galima naudoti hemodializę, bet tai nebuvo tirta. Atrodo, kad hemodializė ir peritoninė dializė nedaug padeda šalinant zidovudiną, bet sparčiau pašalinamas jo metabolitas gliukuronidas. Daugiau informacijos gydytojas gali rasti lamivudino ir zidovudino aprašymuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė

Antivirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijų, deriniai, ATC kodas – J05AR01.

Lamivudinas ir zidovudinas yra nukleozido analogai, kurie veikia prieš ŽIV. Be to, lamivudinas veikia prieš hepatito B virusą (HBV). Abu vaistai metabolizuojami ląstelių viduje iki jų aktyvių metabolitų - lamivudino 5'-trifosfato (TP) ir zidovudino 5'-TP. Jų pagrindinis poveikis yra toks, kad jie nutraukia viruso atvirkštinės transkripcijos grandinę. Lamivudino TF ir zidovudino TF pasižymi selektyviu ŽIV-1 ir ŽIV-2 replikacijos slopinimu *in vitro*; lamivudinas taip pat veikia prieš zidovudinui atsparius ŽIV štamus. Lamivudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas, nevirapinas) *in vitro* nepastebėta. Zidovudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas ir interferonas alfa) *in vitro* nepastebėta.

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui pasireiškia tuo, kad pakinta M184V aminorūgštys prie viruso atvirkštinės transkriptazės (RT) aktyvių vietų. Šis viruso variantas atsiranda ir *in vitro*, ir ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas antiretrovirusinių vaistų deriniu, į kurį įeina lamivudinas, organizme. M184V mutantai žymiai mažiau jautrūs lamivudinui, ir jų viruso replikacinis pajėgumas mažesnis *in vitro*. Laboratoriniai tyrimai *in vitro* taip pat rodo, kad zidovudinui atsparūs virusų štamai gali pasidaryti jam jautrūs tuo metu, kai jie tampa atsparūs lamivudinui. Tačiau klinikinė šių duomenų reikšmė nėra aiški.

In vitro tyrimų duomenys leidžia daryti išvadą, kad tęsiant gydymą lamivudinu antiretrovirusiniu režimu, nepaisant M184V didėjimo, gali išlikti antiretrovirusinis poveikis (matyt, dėl susilpninto viruso pajėgumo). Šių duomenų klinikinė reikšmė nenustatyta, nes klinikinių duomenų yra labai nedaug, todėl negalima daryti jokių nors išvadų. Bet kokiu atveju visada geriau pradėti gydymą veiksmingais nukleozidų analogais, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI), o ne tęsti gydymą lamivudinu. Todėl tęsti gydymą lamivudinu, nepaisant M184V mutacijos atsiradimo, galima tik tuo atveju, jei nėra jokios galimybės gydyti kitais aktyviais NATI.

Kryžminis atsparumas dėl M184V RT yra nedidelis ir apsiriboja nukleozidinių inhibitorių klasės antiretrovirusiniais vaistais. Zidovudinas ir stavudinas išlieka aktyvūs prieš lamivudinui atsparius ŽIV-

1 štamus. Abakaviras išlieka aktyvus prieš lamivudinui atsparius ŽIV-1 štamus, tik neveikia M184V mutaciją turinčių štamų. M184V RT mutaciją turinčio štamo jautrumas didanozinui sumažėjęs kiek mažiau nei keturis kartus; klinikinė to reikšmė nėra aiški. *In vitro* laboratoriniai jautrumo tyrimai nebuvo standartizuoti, todėl jų rezultatai gali skirtis priklausomai nuo metodikos.

In vitro nustatyta, kad lamivudinas mažai citotoksiškas periferinio kraujo limfocitams, limfocitų bei monocitų-makrofagų ląstelių eilėms ir daugeliui kaulų čiulpų ląstelių pirmtakų. Atsparumas timidino analogams (zidovudinas vienas iš jų) yra gerai žinomas ir atsiranda dėl to, kad palaipsniui susikaupia iki šešių ŽIV atvirkštinės transkriptazės mutacijų 41, 67, 70, 210, 215 ir 219 kodonuose. Virusai įgauna fenotipinį atsparumą timidino analogams, atsiradus 41 ir 215 kodonų mutacijoms arba susikaupus mažiausiai keturioms iš šešių mutacijų. Vien tik šios timidino analogų mutacijos nesąlygoja didelio kryžminio atsparumo kitiems nukleozidams, kas leidžia vėliau vartoti kitus aprobuotus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Yra du mutacijų modeliai, sąlygojantys atsparumą daugeliui vaistų: pirmasis – ŽIV atvirkštinės transkriptazės mutacija 62, 75, 77, 116 ir 151 kodonuose, antrasis – T69S mutacija kartu su 6 bazinių porų įterpimu į tą pačią padėtį, dėl kurių išsivysto fenotipinis atsparumas zidovudinui ir kitiems aprobuotiems NATI. Bet kuris iš šių multinukleozidinio atsparumo mutacijų modelių labai riboja gydymo galimybes ateityje.

Klinikinė patirtis

Klinikiniai tyrimai parodė, kad lamivudino derinys su zidovudinu sumažina ŽIV-1 virusų kiekį ir padidina CD4⁺ ląstelių skaičių. Galutiniais klinikinių tyrimų duomenimis, lamivudino derinys su zidovudinu gerokai sumažina ligos progresavimo grėsmę ir mirtingumą.

Lamivudinas ir zidovudinas buvo plačiai vartojami antiretrovirusinėse kombinacijose kartu su kitais antiretrovirusiniais tos pačios klasės vaistais (NATI) ar kitomis klasėmis (PI, ne nukleozidais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais).

Antiretrovirusinis gydymas keliais vaistais kartu su lamivudinu efektyvus ir šio gydymo anksčiau negavusiems pacientams, ir pacientams, kurie užkrėsti M184V mutaciją turinčiais virusais.

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad lamivudinas kartu su zidovudinu sulėtina zidovudinui atsparių štamų susidarymą ligoniams, prieš tai negydytiems antiretrovirusiniais vaistais. Asmenims, gydomiems lamivudinu ir zidovudinu bei greta papildomai gaunantiems arba negaunantiems antiretrovirusinio gydymo ir kuriems jau randami M184V mutaciją turintys virusai, taip pat sulėtėja mutacijų, sąlygojančių atsparumą zidovudinui ir stavudinui, atsiradimas (timidino analogų mutacijos, TAM).

Ryšys tarp ŽIV jautrumo lamivudinui ir/arba zidovudinui *in vitro* ir šių vaistų klinikinio poveikio tebetiriamas.

Lamivudino 100 mg dozė vieną kartą per parą efektyvi suaugusių pacientų lėtinės HBV infekcijos gydymui (smulkiau apie klinikinius tyrimus žiūrėkite Zeffix aprašyme). Tačiau ŽIV infekcijos gydymui efektyvi buvo tik 300 mg lamivudino dienos dozė (kombinuojant su kitais antiretrovirusiniais vaistais).

Lamivudinas nebuvo specialiai tirtas ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Lamivudinas ir zidovudinas gerai rezorbuojami iš žarnyno. Gerdami vaistus suaugusieji paprastai pasisavina 80–85 % lamivudino ir 60–70 % zidovudino.

Bioekvivalentiškumo tyrimų metu Combivir lygintas su atskiromis lamivudino 150 mg ir zidovudino 300 mg tabletėmis, geriamomis kartu. Taip pat tirtas maisto poveikis rezorbcijos greičiui ir apimčiai. Įrodyta, kad Combivir bioekvivalentiškas atskiroms lamivudino 150 mg ir zidovudino 300 mg tabletėmis (vartojant jas kartu), geriant šiuos vaistus nevalgius.

Sveikų savanorių organizme, išgėrus vienkartinę Combivir dozę, vidutinė (CV) lamivudino koncentracija kraujyje (C_{max}) buvo 1,6 µg/ml (32 %), o zidovudino – 2,0 µg/ml (40 %), ir atitinkamos AUC vertės buvo 6,1 µg.h/ml (20 %) bei 2,4 µg.h/ml (29 %). Vidutinė lamivudino koncentracija susidarė vidutiniškai po $t_{max} = 0,75$ (0,50-2,00) valandų, o zidovudino – po 0,50 (0,25-2,00) valandų. Nustatyta, kad vartojant lamivudiną ir zidovudiną su maistu, jų rezorbcijos apimtis (AUC_{∞}) ir apskaičiuota pusinės eliminacijos trukmė buvo tokia pat, kaip ir geriant šiuos vaistus nevalgius, nors rezorbcijos greitis (nustatomas pagal C_{max} , t_{max}) sumažėjo. Remiantis šiais duomenimis, Combivir galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Tikėtina, kad smulkintų tablečių vartojimas kartu su nedideliu pusiau skysto maisto arba skysčio kiekiu nepaveiks farmacinės kokybės ir nepakeis klinikinio poveikio. Ši išvada paremta fiziocheminiais ir farmakokinetiniais duomenimis, darant prielaidą, kad pacientas susmulkina ir sumaišo arba ištirpina 100 % tabletes ir nedelsdamas praryja.

Pasiskirstymas

Švirkščiant vaistus į veną nustatyta, kad vidutinis menamas lamivudino pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg, o zidovudino – 1,6 l/kg. Skiriant terapines lamivudino dozes, tarp jų ir vaisto farmakokinetikos yra linijinė priklausomybė. Lamivudinas mažai jungiasi su pagrindiniais kraujo plazmos baltymais albuminais (*in vitro* su plazmos albuminais susijungia < 36 % vaisto). Su kraujo plazmos baltymais susijungia 34–38 % zidovudino. Manoma, kad dėl Combivir sąveikos su kitais vaistais negali pakisti jo prisijungimo prie baltymo sritis.

Nustatyta, kad lamivudinas ir zidovudinas prasiskverbia į centrinę nervų sistemą (CNS) ir patenka į galvos ir stuburo smegenų skystį (cerebrospinalinį skystį CS). Vidutinis lamivudino koncentracijų CS ir kraujo serume santykis po 2-4 val. išgėrus vaisto buvo maždaug 0,12, o zidovudino – 0,5. Koks iš tikrųjų lamivudino kiekis prasiskverbia į CNS ir kokią tai turi reikšmę jo gydomajam poveikiui, nežinoma.

Biotransformacija

Tik nedidelė dalis lamivudino pašalinama jį metabolizuojant. Didžioji jo dalis išskiriama nepakitusi per inkstus. Lamivudino metabolinė sąveika su kitais vaistais mažai tikėtina, nes jis mažai metabolizuojamas kepenyse (5-10 %) ir mažai jungiasi su plazmos baltymais.

50-80 % išgertos zidovudino dozės išskiriama per inkstus svarbiausio jo metabolito zidovudino 5'-gliukuronido pavidalu. Šio metabolito daugiausia randama kraujo plazmoje ir šlapime. Nustatyta, kad švirkščiant zidovudiną į veną, jis metabolizuojamas į 3'-amino-3'-deoksitimidiną.

Eliminacija

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos trukmė yra 18–19 valandų. Vidutinis bendras lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/h/kg, o jo didžioji dalis (> 70 %) pašalinama per inkstus, dalyvaujant organinei katijonų pernešimo sistemai. Tiriant ligonius, sergančius inkstų nepakankamumu, nustatyta, kad sutrikus inkstų funkcijai lamivudinas išskiriamas lėčiau. Jei kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., reikia sumažinti vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Švirkščiant zidovudiną į veną, jo vidutinė pusinės eliminacijos trukmė buvo 1,1 val., o vidutinis bendras klirensas – 1,6 l/h/kg. Nustatyta, kad zidovudino inkstų klirensas yra 0,34 l/h/kg, taigi, jis filtruojamas glomeruluose ir aktyviai sekretuojamas inkstų kanalėliuose. Sergant sunkiu inkstų nepakankamumu, zidovudino koncentracija kraujyje padidėja.

Farmakokinetika vaikų organizme

Zidovudino farmakokinetika vyresnių nei 5–6 mėn. vaikų organizme panaši į suaugusių žmonių. Zidovudinas yra puikiai absorbuojamas virškinimo trakte., Tiriant tiek vaikų, tiek suaugusių žmonių organizmą, visų dozių biologinis prieinamumas buvo 60–74 %, vidurkis 65 %. $C_{ss_{max}}$ buvo 4,45 μM (1,19 mikrogramų/ml), vartojant 120 mg zidovudino tirpalo į m^2 kūno paviršiaus, ir 7,7 μM (2,06 mikrogramai/ml), vartojant 180 mg/ m^2 kūno paviršiaus ploto. Skiriant 180 mg/ m^2 vaikams keturis kartus per parą, pastebėta panaši sisteminė ekspozicija (24 valandų AUC 40,0 val. μM arba 10,7 val. mikrogramai/ml) kaip skiriant 200 mg šešis kartus per parą (40,7 val. μM arba 10,9 val. mikrogramai/ml) suaugusiems žmonėms.

Šešių ŽIV infekuotų 2–13 metų amžiaus vaikų tyrimo metu zidovudino farmakokinetika plazmoje buvo vertinta skiriant 120 mg/ m^2 zidovudino tris kartus per parą. Vėliau dozavimas pakeistas į 180 mg/ m^2 du kartus per parą. Sisteminė ekspozicija plazmoje (kasdien matuojant AUC ir C_{max}) buvo ekvivalenti tą pačią paros dozę vartojant tiek per du, tiek per tris kartus [Bergshoeff, 2004].

Apskritai lamivudino farmakokinetika vaikų organizme panaši į suaugusių žmonių. Vis dėlto jaunesnių kaip 12 metų pacientų organizme absoliutus biologinis lamivudino prieinamumas yra mažesnis (maždaug 55–65 %). Be to, jaunesnių ligonių sisteminis klirensas yra didesnis ir mažėja su amžiumi, artėdamas prie suaugusių žmonių klirenso apie 12 metus. Dėl šių skirtumų rekomenduojama lamivudino dozė vaikams (vyresniems nei 3 mėn. ir sveriantiems mažiau nei 30 kg) yra 4 mg/kg kūno svorio du kartus per parą. Šios dozės AUC₀₋₁₂ vidutiniškai svyruoja maždaug nuo 3 800 iki 5 300 ng × val./ml. Paskutiniai duomenys rodo, kad jaunesniems nei 6 metų vaikams ekspozicija gali būti sumažinta maždaug 30 %, palyginti su kito amžiaus grupėmis. Daugiau duomenų apie tai dar laukiama. Tačiau šiuo metu turimi duomenys neleidžia teigti, kad lamivudinas yra mažiau veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Farmakokinetika nėštumo metu

Lamivudino ir zidovudino farmakokinetika nėštumo metu buvo tokia pati kaip ir nenėščių moterų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lamivudino ir zidovudino derinys gali sukelti kliniškai reikšmingą anemiją, neutropeniją ir leukopeniją.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nei lamivudinas, nei zidovudinas neturi mutageninio poveikio bakterijoms, tačiau kaip ir kiti nukleozidų analogai, slopina DNR replikaciją žinduolių ląstelėse *in vitro* (pvz., žiurkių limfomos tyrime).

Duodant gyvūnams tokias lamivudino dozes, nuo kurių susidaro 40-50 kartų didesnė šio vaisto koncentracija plazmoje negu skiriant jį gydymosiomis dozėmis, nestebėtas genotoksinis poveikis. Duodant pelėms kartotines zidovudino dozes *per os* ir atliekant mikrobranduolio mėginį, nustatytas klastogeninis poveikis. Taip pat pastebėta, kad zidovudinu gydomų įgyto imuninio deficito sindromu (AIDS) sergančių ligonių periferinio kraujo limfocitų chromosomose yra daugiau trūkių.

Eksperimentiniame tyrime nustatyta, kad zidovudinas įjungiamas į suaugusiųjų, taip pat ir nėščių moterų, besigydančių zidovudinu nuo ŽIV-1 infekcijos ar vartojančių jį profilaktikai nuo viruso perdavimo iš motinos vaisiui, leukocitų branduolio DNR. Zidovudinas taip pat įjungiamas į naujagimių, kurių motinos gydomos zidovudinu, virkštelės kraujo leukocitų DNR. Transplacentinio genotoksiškumo tyrime su beždžionėmis lygintas vieno zidovudino bei zidovudino ir lamivudino derinio poveikis, taikant ekvivalentiškas žmogui dozes. Nustatyta, kad vaistų deriniui paveikus gimdoje esančius vaisius, daugelyje organų buvo rastas didesnis kiekis DNR su inkorporuotu nukleozido analogu ir pasireiškė didesnio telomerų sutrumpėjimo požymiai nei tik zidovudinu paveiktiems vaisiams. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Lamivudino ir zidovudino derinio kancerogeniškumas nebuvo tirtas.

Ilgalaikių kancerogeniškumo tyrimų metu, skiriant lamivudiną pelėms ir žiurkėms per burną, kancerogeninio poveikio nestebėta.

Skiriant zidovudiną žiurkėms ir pelėms per burną, kancerogeniškumo tyrimų metu pastebėta, kad po kiek laiko atsiranda makšties epitelio augliai. Tolimesni intravaginalinio kancerogeniškumo tyrimai patvirtino hipotezę, kad makšties augliai išsivystė dėl ilgalaikio didelės nemetabolizuoto zidovudino koncentracijos šlapime vietinio poveikio graužikų makšties epiteliumi. Kitų su zidovudinu susijusių auglių nestebėta nei graužikams, nei kitų rūšių abiejų lyčių gyvūnams.

Be to, buvo atlikti du transplacentinio kancerogeniškumo tyrimai pelėms. Vieno JAV Nacionalinio vėžio instituto atlikto tyrimo metu zidovudinas buvo skiriamas didžiausiomis toleruojamomis dozėmis nėščioms pelėms nuo 12 iki 18 nėštumo dienos. Po gimimo praėjus metams, palikuonys gyvūnų gavusių didžiausias dozes (420 mg/kg pagal kūno svorį), dažniau sirgo plaučių, kepenų ir reprodukcinės sistemos augliais.

Kito tyrimo metu pelės gavo zidovudino iki 40 mg/kg 24 mėnesius, pradedant jį duoti iki gimimo - nuo 10 nėštumo dienos. Nustatyta, kad su gydymu zidovudinu susiję po ilgesnio laiko išsivystę makšties epiteliniai augliai, kurių atsiradimo dažnis ir laikas nesiskyrė nuo duomenų, gautų atliekant standartinį kancerogeniškumo tyrimą, skiriant zidovudiną per burną. Tokiu būdu antrojo tyrimo duomenys nerodo, kad zidovudinas veikia kaip transplacentinis kancerogenas.

Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma, bet duomenys rodo, kad klinikinė nauda žmogui viršija kancerogeninį pavojų.

Toksiškumo reprodukcijai tyrimų metu nustatyta, kad lamivudinas sąlygoja ankstyvųjų embriono mirčių padaugėjimą triušiams, esant mažesniai vaisto kiekiui organizme negu gydant žmones. To nestebėta tyrimuose su žiurkėmis net skiriant labai dideles dozes. Zidovudinas panašiai veikia abi gyvūnų rūšis, bet tik esant dideliui vaisto kiekiui organizme. Tyrimuose su gyvūnais lamivudinas neveikė teratogeniškai. Zidovudinas, skirtas toksinėmis dozėmis nėščioms žiurkėms organogenezės metu, sąlygojo apsigimimų padažnėjimą, bet skiriant mažesnėmis dozėmis vaisiaus apsigimimų nestebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Hipromeliozė (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 400
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Nežinomas.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutės, kuriose yra nepermatomos polivinilchlorido/folijos lizdinės plokštelės.

Kartono dėžutės, kuriose yra didelio tankio polietileno buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 60 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/058/001

EU/1/98/058/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. kovo 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. vasario 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Combivir 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
lamivudino 150 mg
zidovudino 300 mg

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių
Tabletės su vagele

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/058/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

combivir

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Combivir 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
lamivudino 150 mg,
zidovudino 300 mg.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių
Tabletės su vagele

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/058/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Combivir 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
lamivudino 150 mg,
zidovudino 300 mg.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
Tabletės su vagele

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/98/058/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

combivir

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Combivir 150 mg/300 mg tabletės
lamivudinas / zidovudinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ViiV Healthcare BV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Combivir 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės *lamivudinas / zidovudinas*

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Combivir ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Combivir
3. Kaip vartoti Combivir
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Combivir
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Combivir ir kam jis vartojamas

Combivir gydoma suaugusiųjų ir vaikų ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija.

Combivir sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, kuriomis gydoma ŽIV infekcija: lamivudinas ir zidovudinas. Abi šios medžiagos priklauso antiretrovirusinių vaistų, kurie vadinami *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Combivir pilnai neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Be to, vaistas didina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra tai tam tikros rūšies baltosios kraujo ląstelės, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcija.

Kiekvienas organizmas kitaip reaguoja į gydymą Combivir. Gydymo veiksmingumą stebės Jūsų gydytojas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Combivir

Combivir vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** lamivudinui ar zidovudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*);
- jeigu yra **labai mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija)** arba **labai mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (neutropenija)**.

Jeigu galvojate, kad yra nurodytų aplinkybių, **kreipkitės į gydytoją.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Combivir arba kitokius vaistų nuo ŽIV derinius vartojantiems žmonėms yra didesnė šalutinio poveikio rizika. Turite žinoti, kad kyla papildoma rizika:

- jeigu sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B arba C (jeigu pasireiškia hepatito B infekcija, nepasitarus su gydytoju Combivir vartojimo nutraukti negalima, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris).

Jeigu yra nurodytų aplinkybių, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Jums tinka veikliosios medžiagos. Vartojant šį vaistą, gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Svarbūs simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Combivir.

Perskaitykite visą informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ šio lapelio 4 skyriuje.

Kiti vaistai ir Combivir

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus arba dėl to nesate tikri, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Nepamirškite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojant Combivir, pradedate kartu vartoti naujų vaistų.

Kartu su Combivir vartoti negalima šių vaistų:

- kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino (**ŽIV infekcijai arba hepatitui B** gydyti);
- emtricitabino (**ŽIV infekcijai** gydyti);
- stavudino (**ŽIV infekcijai** gydyti);
- ribavirino arba gancikloviro injekcijų (**virusų sukeltoms infekcijoms** gydyti);
- didelių antibiotiko **kotrimoksazolo** dozių;
- kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Kai kurie vaistai gali didinti šalutinio poveikio riziką arba pasunkinti šalutinį poveikį.

Tokie vaistai yra:

- natrio valproatas (gydoma **epilepsija**);
- interferonas (gydomos **virusų sukeltos infekcijos**);
- pirimetaminas (gydoma **maliarija** ir kitokios parazitų sukeltos infekcijos);
- dapsonas (vartojamas **pneumonijos** profilaktikai ir gydomos odos infekcijos);
- flukonazolas ar flucitozinas (gydomos **grybelių sukeltos infekcijos**, pavyzdžiui, kandidozė);
- pentamidinas ar atovakvonas (gydomos parazitų sukeltos infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, kuri dažnai dar vadinama PCP);
- amfotericinas ar kotrimoksazolas (gydomos **grybelių ir bakterijų sukeltos infekcijos**);
- probenecidas (gydoma **podagra** ir panašios būklės arba vartojamas kartu su kai kuriais antibiotikais, siekiant padidinti jų veiksmingumą);
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**);
- vinkristinas, vinblastinas ar doksorubicinas (gydomas **vėžys**).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Kai kurie vaistai sąveikauja su Combivir

Tokie vaistai nurodyti toliau.

- **Klaritromicinas** (antibiotikas).

Jeigu vartojate klaritromiciną, šio vaisto dozę reikia išgerti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Combivir pavartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Combivir pavartojimo.

- **Fenitoinas** (gydoma **epilepsija**).

Jeigu vartojate fenitoiną, **pasakykite gydytojui**. Vartojant Combivir, gydytojas turės Jus stebėti.

- Vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra **sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių** (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai.

Jeigu vartojate kurią nors iš nurodytų medžiagų, **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, pastojote arba planuojate pastoti, pasikalbėkite su gydytoju apie gydymo Combivir keliamą riziką ir naudą Jums ir Jūsų kūdikiui.

Combivir ir panašūs vaistai gali daryti šalutinį poveikį vaisiui. Jei Combivir vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokių diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Žindymo laikotarpis

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nedidelis Combivir sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Combivir gali sukelti galvos svaigimą ir kitokį šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima, jei nesijaučiate gerai.

Combivir sudėtyje yra natrio

- Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Combivir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Combivir tabletes nurykite užsigerdami vandeniu. Combivir galima vartoti valgant arba be maisto.

Jeigu negalite nuryti visos tabletės, galite ją sutraiškyti ir sumaišyti su nedideliu kiekiu maisto ar gėrimo ir visą dozę nedelsiant išgerti.

Reguliariai lankykitės pas gydytoją

Combivir padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Turite kasdien vartoti vaistą, kad liga nesunkėtų. Visgi gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Bendraukite su savo gydytoju ir nenutraukite Combivir vartojimo be gydytojo nurodymo.

Kiek tablečių gerti

Suaugusieji ir paaugliai, kurie sveria 30 kg ar daugiau

Įprasta Combivir dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą.

Tabletes reikia gerti reguliariai maždaug kas 12 valandų.

Vaikai, kurie sveria 21-30 kg

Įprasta pradinė Combivir dozė yra po pusę tabletės (1/2) ryte ir po vieną tabletę vakare.

Vaikai, kurie sveria 14-21 kg

Įprasta pradinė Combivir dozė yra po pusę tabletės (1/2) ryte ir po pusę tabletės (1/2) vakare.

Vaikai, kurie sveria mažiau kaip 14 kg, turi vartoti lamivudiną ir zidovudiną (veikliąsias Combivir medžiagas) atskirai.

Ką daryti pavartojus per didelę Combivir dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Combivir, reikia pasakyti gydytojui ar vaistininkui arba patarimo kreiptis į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Combivir

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau, kai prisiminsite. Toliau vaistą vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Gydymas Combivir dažnai sukelia riebalinio audinio nykimą kojose, rankose ir veide (lipoatrofija). Pastebėta, kad pasireiškus tokiam nykimui riebalinis audinys pilnai neatsistato nutraukus gydymą zidovudinu. Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda lipoatrofijos požymių. Jeigu pastebėtumėte, kad nyksta kojų, rankų ar veido riebalinis sluoksnis, apie tai pasakykite savo gydytojui. Jeigu atsiranda tokių požymių, gydymą Combivir reikia nutraukti ir reikia keisti Jūsų gydymo nuo ŽIV planą.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydantis nuo ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinio poveikio simptomus sukėlė Combivir, kiti vartojami vaistai ar pati ŽIV liga. **Todėl labai svarbu pasakyti gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius.**

Taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais, **be toliau išvardyto Combivir šalutinio poveikio**, gali pasireikšti ir kitokios būklės.

Svarbu perskaityti toliau šiame skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Galvos skausmas.
- Pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Vėmimas.
- Viduriavimas.
- Pilvo skausmai.

- Apetito nebuvimas.
- Apsvaigimo pojūtis.
- Nuovargis, energijos stoka.
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas).
- Bendra bloga savijauta.
- Miego sutrikimas (nemiga).
- Raumenų skausmas ir diskomfortas.
- Sąnarių skausmas.
- Kosulys.
- Nosies dirginimas ir skystos išskyros iš nosies.
- Odos išbėrimas.
- Nuplikimas (*alopecija*).

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija* ar *leukopenija*).
- Kepenų fermentų suaktyvėjimas.
- *Bilirubino* (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos kraujyje padidėjimas. Dėl to pagelsta oda.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- Dusulys.
- Dujų susikaupimas virškinimo trakte (vidurių pūtimas).
- Niežulys.
- Raumenų silpnumas.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*) arba visų rūšių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*pancitopenija*).

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000** žmonių

- Sunki alerginė reakcija sukelianti veido, liežuvio ar gerklės patinimą. Dėl to gali būti sunku ryti ir kvėpuoti.
- Kepenų funkcijos sutrikimai, pavyzdžiui, gelta, kepenų padidėjimas ar suriebėjimas, kepenų uždegimas (*hepatitas*).
- Pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje; žr. toliau esantį poskyrį „Kitas galimas šalutinis poveikis, taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“).
- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).
- Krūtinės skausmas. Širdies raumens liga (*kardiomiopatija*).
- Priepuoliai (traukuliai).
- Prislėgta nuotaika ar nerimas, negalėjimas susikaupti, mieguistumas.
- Nevirškinimas, skonio pojūčio sutrikimas.
- Nagų, odos ir burnos gleivinės spalvos pokytis.
- Savijauta panaši, kaip sergant gripu: šaltkrėtis, prakaitavimas.
- Odos dilgčiojimas (dilgčiojimas ir dygsėjimas).
- Galūnių silpnumo jautimas.
- Raumenų irimas.
- Sustingimas.
- Šlapinimosi padažnėjimas.
- Vyrų krūtų padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Fermento, kuris vadinamas amilaze, suaktyvėjimas.

- Kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (*gryna eritropeozės ląstelių aplazija*).

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias arba baltąsias kraujo ląsteles (*aplazinė anemija*).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė sunkus ar nerimą keliantis šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**.

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Taikant gydymą vaistų deriniais, pavyzdžiui, Combivir, gydymo nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitokios būklės.

Gali suaktyvėti buvusios infekcijos

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra susilpnėjusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (oportunistinių infekcijų) pasireiškimo tikimybė. Pradėjus gydyti tokius žmones, galima pastebėti, kad suaktyvėjo buvusios slaptos eigos infekcijos ir dėl to pasireiškia uždegimo požymiai ir simptomai. Šių simptomų greičiausiai atsiranda dėl to, kad dėl imuninės sistemos sustiprėjimo organizmas pradeda vėl su jomis kovoti.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcijai gydyti, kartu su oportunistinėmis infekcijomis, gali pasireikšti autoimuniniai sutrikimai (būklė, kuri pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus organizmo audinius).

Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite infekcinės ligos arba kitokius simptomus (pvz.: atsiranda raumenų silpnumas, rankose ir kojose atsiranda silpnumas, kuris išplinta aukštyje į liemens sritį, dažno širdies plakimo jautimas, drebulys ar pernelyg didelis aktyvumas), apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui, kad būtų paskirtas reikiamas gydymas.

Jeigu vartojant Combivir pasireiškia kokių nors infekcijos simptomų:

nedelsdami pasakykite gydytojui. Kitų vaistų nuo infekcijos be gydytojo nurodymo vartoti negalima.

Pieno rūgšties acidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems Combivir, pasireiškia būklė, vadinama pieno rūgšties acidoze, kartu su kepenų padidėjimu.

Pieno rūgšties acidozė sukelia pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizme. Tai atsitinka retai, bet jeigu atsitinka, tai dažniausiai pasireiškia po kelių gydymo mėnesių. Ši būklė gali kelti pavojų gyvybei, sukeldama vidaus organų nepakankamumą. Pieno rūgšties acidozės tikimybė yra didesnė žmonėms, kurie serga kepenų liga arba nutukusiems (daug antsvorio turintiems) žmonėms, ypač moterims.

Pieno rūgšties acidozės simptomai yra:

- gilus, dažnas, pasunkėjęs kvėpavimas;
- mieguistumas;
- galūnių nutirpimas ar silpnumas;

- pykinimas, vėmimas;
- pilvo skausmas.

Gydymo metu gydytojas stebės, ar neatsiranda pieno rūgšties acidozės simptomų. Jeigu pastebėjote bet kuriuos iš nurodytų arba kitokių simptomų, kurie Jums kelia nerimą:

kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.

Gali pasireikšti kaulų sutrikimas

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais, pasireiškia būklė, vadinama osteonekroze. Dėl šios būklės dalis kaulų audinio žūsta, nes sumažėja kaulų aprūpinimas krauju. Šios būklės atsiradimo tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate vaistų derinius ilgą laiką;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholį;
- jeigu imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu turite antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra šie:

- sąnarių sąstingis;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- apsunkintas judėjimas.

Jeigu pastebėjote tokių simptomų:

pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

Be to, gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais gali sukelti:

- pieno rūgšties koncentracijos padidėjimą kraujyje ir dėl to retais atvejais gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Combivir

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Nesuvartotų Combivir tablečių negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Combivir sudėtis

Veikliosios medžiagos yra lamivudinas ir zidovudinas. Pagalbinės medžiagos yra:

- *Tabletės branduolys.* Mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska (be glitimo), magnio stearatas, koloidinis silicio dioksidas.
- *Tabletės plėvelė.* Hipromeliozė, titano dioksidas, Makrogolis 400, polisorbatas 80.

Combivir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Combivir plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra lizdinės plokštelės arba buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekvienoje pakuotėje yra 60 plėvele dengtų tablečių. Tai yra baltos arba beveik baltos spalvos, kapsulės formos tabletės su užrašu „GXFC3“ abiejose pusėse.

Registruotojas ir gamintojas

Gamintojas

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

Registruotojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

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

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIV HIV 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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.