

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Combivir 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna (*Lamivudinum*) un 300 mg zidovudīna (*Zidovudinum*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra 150/300 mg tablete satur 0,945 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas līdz bālganas tabletes kapsulas formā ar dalījuma līniju un uzrakstu „GX FC3” abās pusēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Combivir ir indicēts kombinētai antiretrovīrusu terapijai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Combivir var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Lai panāktu, ka pacients saņem pilnu devu, vislabāk tablete(s) būtu jānorij nesasmalcinot. Pacientiem, kas nespēj tabletes norīt, tabletes drīkst sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam pusšķidra ēdiena vai šķidruma, kas viss nekavējoties jānorij (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver ne mazāk par 30 kg

Ieteicamā Combivir deva ir viena tablete divas reizes dienā.

Bērni, kuri sver no 21 kg līdz 30 kg

Ieteicamā perorālā Combivir deva ir viena pustablete no rīta un viena vesela tablete vakarā.

Bērni, kuri sver no 14 kg līdz 21 kg

Ieteicamā perorālā Combivir deva ir viena pustablete divreiz dienā.

Devas izvēle pediatriem pacientiem, kas sver 14 – 30 kg, ir pamatota galvenokārt ar farmakokinētiskiem modeļiem, ko apstiprina klīnisko pētījumu dati, izmantojot atsevišķi lamivudīnu un zidovudīnu. Iespējama pārāk liela farmakokinētiska zidovudīna iedarbība, tāpēc šo pacientu drošība

noteikti stingri jākontrolē. Ja pacientam, kurš sver 21 – 30 kg, rodas gastrointestināla nepanesamība, var mēģināt alternatīvu dozēšanas shēmu pa pustableti trīsreiz dienā, tādā veidā mēģinot uzlabot panesamību.

Combivir tabletes nedrīkst lietot bērniem, kuri sver mazāk nekā 14 kg, jo devu nevar pielāgot atbilstoši bērna ķermeņa masai. Šiem pacientiem jāordinē lamivudīns un zidovudīns atsevišķās zāļu formās saskaņā ar šo zāļu dozēšanas ieteikumiem. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, ir pieejami lamivudīna un zidovudīna šķīdumi iekšķīgai lietošanai.

Gadījumiem, kad ir nepieciešams pārtraukt terapiju ar vienu no Combivir aktīvajām vielām vai samazināt devu, ir pieejami atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti tablešu/kapsulu un perorāla šķīduma formā.

Nieru funkciju traucējumi

Sakarā ar samazinātu klīrensu pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem lamivudīna un zidovudīna koncentrācijas ir paaugstinātas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā var būt nepieciešams pielāgot lamivudīna un zidovudīna devas, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) ieteicams ordinēt atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus. Ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Aknu bojājumi

Ierobežoti dati par pacientiem ar cirozi norāda, ka pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem var rasties zidovudīna akumulācija samazinātas glikuronizācijas dēļ. Dati par pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu funkciju traucējumiem rāda, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Tomēr, tā kā var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana, pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem ieteicams ordinēt atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus. Ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Devu pielāgošana pacientiem ar hematoloģiskām blakusparādībām

Zidovudīna devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja hemoglobīna līmenis samazinās zem 9 g/dl vai 5,59 mmol/l vai neitrofilu skaits samazinās zem $1,0 \times 10^9/l$ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Tā kā nav iespējama Combivir devas pielāgošana, jālieto atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti. Ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Nav pieejami specifiski dati, tomēr ir ieteicama īpaša uzmanība, ārstējot šīs vecuma grupas pacientus, jo ar vecumu ir saistītas tādas izmaiņas kā nieru funkciju samazināšanās un izmaiņas hematoloģiskajos rādītājos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zidovudīns ir kontrindicēts pacientiem ar patoloģiski zemu neitrofilu skaitu ($<0,75 \times 10^9/l$) vai patoloģiski zemiem hemoglobīna rādītājiem ($<7,5$ g/dl vai 4,65 mmol/l). Tādēļ šiem pacientiem Combivir ir kontrindicēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šajā sadaļā iekļauti īpaši brīdinājumi un lietošanas norādījumi, kas attiecas gan uz lamivudīnu, gan zidovudīnu. Attiecībā uz to kombināciju Combivir nav nekādu papildus brīdinājumu.

Ieteicams lietot atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus gadījumos, kad nepieciešama devas korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šajos gadījumos ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Jāizvairās no stavudīna un zidovudīna vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Oportūnistiskās infekcijas

Pacientiem, kas saņem Combivir vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

Hematoloģiskās blakusparādības

Ir paredzams, ka pacientiem, kas lieto zidovudīnu, var rasties anēmija, neitropēnija un leukocitopēnija (parasti sekundāra sakarā ar neitropēniju). Tās biežāk radās, lietojot lielas zidovudīna devas (1200 – 1500 mg/dienā), un pacientiem ar vāju kaulu smadzeņu rezervi pirms terapijas, īpaši pie HIV slimības tālākās stadijās. Tādēļ nepieciešams rūpīgi novērot hematoloģiskos rādītājus (skatīt 4.3. apakšpunktu) pacientiem, kas lieto Combivir. Šīs hematoloģiskās blaknes parasti neparādās ātrāk kā četras līdz sešas nedēļas pēc terapijas sākuma. Pacientiem ar progresējošu simptomātisku HIV slimību parasti iesaka veikt asins analīzes vismaz reizi divās nedēļās pirmo trīs terapijas mēnešu laikā un vismaz reizi mēnesī pēc tam.

Pacientiem ar HIV slimību agrīnā stadijā hematoloģiskās blakusparādības novēro reti. Atkarībā no vispārējā pacienta veselības stāvokļa, asins analīzes var veikt retāk, piemēram, reizi mēnesī vai trīs mēnešos. Var būt nepieciešama papildus zidovudīna devu pielāgošana, ja Combivir terapijas laikā rodas smaga anēmija vai mielosupresija, vai arī pacientiem ar iepriekšēju kaulu smadzeņu patoloģiju, piemēram, hemoglobīns mazāks par 9 g/dl (5,59 mmol/l) vai neitrofilu skaits mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav iespējama Combivir devu pielāgošana, jālieto atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti. Ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Pankreatīts

Retos gadījumos pacientiem, kas lietojuši lamivudīnu un zidovudīnu, ir novērots pankreatīts. Tomēr nav skaidrs, vai tā iemesls bija antiretrovīrusu terapija vai HIV infekcija. Combivir lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas izmaiņas, kas liek domāt par pankreatītu.

Laktacidoze

Lietojot zidovudīnu, saņemti ziņojumi par laktacidozi, kas parasti ir saistīta ar hepatomegāliju un aknu steatozi. Pie agrīniem simptomiem (simptomātiskas hiperlaktatēmijas) pieder labdabīgi gremošanas simptomi (slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā), nespecifisks savārgums, ēstgribas zudums, svara zudums, elpceļu simptomi (strauja un/ vai dziļa elpošana) vai neiroloģiski simptomi (tai skaitā, motorisks vājums).

Laktacidozei ir raksturīga augsta mirstība un tā var būt saistīta ar pankreatītu, aknu mazspēju vai nieru mazspēju.

Laktacidoze parasti radās dažus vai vairākus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ja rodas simptomātiska hiperlaktatēmija un metaboliskā acidoze/laktacidoze, progresējoša hepatomegālija vai strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, zidovudīna lietošana ir jāpārtrauc.

Ir jāievēro piesardzība, ordinējot zidovudīnu visiem pacientiem (īpaši sievietēm ar aptaukošanos), kuriem ir hepatomegālija, hepatīts vai citi zināmi aknu slimību un aknu steatozes riska faktori (arī noteiktu zāļu un alkohola lietotājiem). Īpašs risks var būt pacientiem, kuriem vienlaikus ir C hepatīta vīrusa infekcija un kuri saņem ārstēšanu ar alfa interferonu un ribavirīnu.

Pacienti ar paaugstinātu riska pakāpi ir rūpīgi jānovēro.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Lipoatrofija

Zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas, savukārt, ir saistīta ar toksisku ietekmi uz mitohondrijiem. Lipoatrofijas sastopamība un smaguma pakāpe ir atkarīga no kumulatīvās kopējās iedarbības. Šī taukaudu daudzuma samazināšanās visizteiktāk vērojama sejas, ekstremitāšu un sēžas apvidū, un, pārejot uz zidovudīnu nesaturošu terapiju, tā var nebūt atgriezeniska. Zidovudīna un zidovudīnu saturošu zāļu (Combivir un Trizivir) lietošanas laikā regulāri jāvērtē, vai pacientiem nav lipoatrofijas pazīmju. Ja rodas aizdomas par lipoatrofijas attīstību, terapija jāaizstāj ar alternatīvu ārstēšanas shēmu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (*bieži saukta par PCP*). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Aknu slimība

Ja lamivudīns tiek lietots vienlaicīgi HIV un B hepatīta vīrusa (HBV) ārstēšanai, papildu informācija par lamivudīna lietošanu B hepatīta infekcijas ārstēšanā ir pieejama Zeffix zāļu aprakstā.

Nav noteikta zidovudīna drošība un efektivitāte pacientiem ar esošām nopietnām aknu slimībām.

Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kas tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu hepatisku blakusparādību risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pārtraucot Combivir lietošanu pacientiem ar HBV koinfekciju, ieteicams 4 mēnešus periodiski pārbaudīt aknu funkcionālos rādītājus un HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu.

Pacientiem, kam ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana.

Pacienti, kam vienlaikus ir C hepatīta vīrusinfekcija

Ribavirīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama, jo ir palielināts anēmijas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Combivir nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur lamivudīnu, vai ar zālēm, kas satur emtricitabīnu.

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min, kuri lieto Combivir, lamivudīna kopējā iedarbība (AUC) var būt 1,6-3,3 reizes lielāka nekā pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min. Nav datu par drošumu, kas būtu iegūti randomizētos, kontrolētos pētījumos, kuros Combivir salīdzināts ar atsevišķām sastāvdaļām pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30-49 ml/min un kuri saņem lamivudīnu pielāgotās devās. Sākotnējos lamivudīna reģistrācijas pētījumos, kuros to lietoja kombinācijā ar zidovudīnu, lielāka lamivudīna kopējā iedarbība bija saistīta ar biežāku hematoloģisko toksicitāti (neitropēniju un anēmiju), lai gan zāļu lietošanu neitropēnijas vai anēmijas dēļ pārtrauca <1% pētāmo personu katra stāvokļa dēļ. Var rasties citas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un aknu darbības traucējumi).

Pacienti, kuru kreatinīna klīrenss pastāvīgi ir 30-49 ml/min un kuri lieto Combivir, ir jānovēro, vai nerodas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, īpaši hematoloģiskas toksicitātes izpausmes. Attīstoties vai pastiprinoties neitropēnijai vai anēmijai, ir indicēts koriģēt lamivudīna devu atbilstoši informācijai par lamivudīna parakstīšanu, ko nevar panākt ar Combivir. Combivir lietošana ir jāpārtrauc, un jāizmanto atsevišķas sastāvdaļas, lai izveidotu terapijas shēmu.

Palīgvielas

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Combivir satur lamivudīnu un zidovudīnu, tādēļ jebkura veida mijiedarbība, kas konstatēta šīm vielām atsevišķi, attiecas arī uz Combivir. Klīniskie pētījumi liecina, ka nepastāv klīniski nozīmīga mijiedarbība starp lamivudīnu un zidovudīnu.

Zidovudīnu pamatā metabolizē UGT enzīmi; zidovudīna iedarbību varētu mainīt UGT enzīmus inducējošu vai inhibējošu savienojumu vienlaicīga lietošana. Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar organisko katjonu transportvielu starpniecību (OKT); lamivudīna iedarbība var pastiprināties, ja to lieto vienlaikus ar OKT inhibitoriem vai nefrotoksiskām zālēm.

Lamivudīns un zidovudīns netiek būtiski metabolizēti ar citohroma P₄₅₀ enzīmu (piemēram, CYP 3A4, CYP 2C9 vai CYP 2D6) starpniecību, kā arī tie neinhibē un neinducē šo enzīmu sistēmu. Tādēļ mijiedarbības potenciāls ar antiretrovīrusu proteāzes inhibitoriem, nenukleozīdu grupas līdzekļiem un citām zālēm, kuras metabolizē nozīmīgākie P₄₅₀ enzīmi, ir niecīgs.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Tālāk sniegtais uzskaitījums nav uzskatāms par izsmēlošu, taču aptver pētītās zāļu grupas.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%) (Iespējamais mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTIRETROVĪRUSU ZĀLES		
Didanozīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Didanozīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Stavudīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Kombinācija nav ieteicama.
Stavudīns/zidovudīns	Stavudīna un zidovudīna savstarpējais pret-HIV aktivitātes antagonisms <i>in vitro</i> varētu izraisīt abu zāļu efektivitātes samazinājumu.	
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Atovakvons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma.
Atovakvons/zidovudīns (750 mg divreiz dienā kopā ar ēdienu/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīns: AUC ↑33% Atovakvons AUC ↔	
Klaritromicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Combivir un klaritromicīns lietojami atsevišķi, ievērojot vismaz 2 stundu intervālu
Klaritromicīns/zidovudīns (500 mg divreiz dienā/100 mg ik pēc 4 stundām)	Zidovudīns: AUC ↓12%	
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg vienreizēja deva)	Lamivudīns : AUC ↑40% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organiskās katjonu transportvielas inhibīcija)	Combivir devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Ja nepieciešama lietošana vienlaikus ar kotrimoksazolu, pacienti klīniski jānovēro. Lielas trimetoprima/ sulfametoksazola devas <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai nav pētītas, un no to lietošanas jāizvairās.
--	--------------------------	---

PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI

Flukonazols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Flukonazols/zidovudīns (400 mg vienreiz dienā/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīns: AUC ↑74% (UGT inhibīcija)	

PREMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI

Rifampicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Rifampicīns/zidovudīns (600 mg divreiz dienā/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↓48% (UGT indukcija)	

PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI

Fenobarbitāls/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Fenobarbitāls/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela zidovudīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	
Fenitoīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Jāveic fenitoīna koncentrācijas monitorings.
Fenitoīns/zidovudīns	Fenitoīna AUC ↑↓	
Valproiskābe/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Valproiskābe/zidovudīns (250 mg vai 500 mg trīs reizes dienā/100 mg trīs reizes dienā)	Zidovudīna AUC ↑80% (UGT inhibīcija)	

PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H1 RECEPTORU ANTAGONISTI)

Ranitidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Ranitidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Ranitidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Cimetidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Cimetidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Cimetidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

CITOTOKSISKI LĪDZEKĻI

Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>In vitro</i> lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
OPIOĪDI		
Metadons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu). Metadona devas pielāgošana vairumam pacientu maz ticama; dažkārt var būt nepieciešama atkārtota metadona devas titrēšana.
Metadons/zidovudīns (30 līdz 90mg vienreiz dienā/ 200 mg ik pēc 4 stundām)	Zidovudīna AUC ↑43% Metadona AUC ↔	
URIKOZŪRISKIE LĪDZEKĻI		
Probenecīds/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Probenecīds/zidovudīns (500 mg četrcetrs dienā/ 2 mg/kg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↑106% (UGT inhibīcija)	
DAŽĀDI		
Sorbīta šķīdums (3,2 g , 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, izvairieties no Combivir ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

Saīsinājumi: ↑ = palielinājums; ↓ = samazinājums; ↔ = bez būtiskām izmaiņām; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes; Cmax = maksimālā novērotā koncentrācija; CL/F = šķietamais perorālais klīrenss

Ir ziņots par ribavirīna izraisītas anēmijas saasinājumu, kad zidovudīns ir daļa no shēmas HIV ārstēšanai, taču precīzs mehānisms pagaidām nav noskaidrots. Palielināta anēmijas riska dēļ nav ieteicama ribavirīna un zidovudīna vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāapsver iespēja aizstāt zidovudīnu kombinētajā ART shēmā, ja tāda jau izveidota. Īpaši svarīgi tas varētu būt pacientiem ar zidovudīna ierosinātu anēmiju anamnēzē.

Vienlaicīga ārstēšana, jo īpaši akūta terapija, ar iespējami nefrotoksiskām vai mielosupresīvām zālēm (piemēram, sistēmiski lietotu pentamidīnu, dapsonu, pirimetamīnu, kotrimoksazolu, amfoterīnu, flucitozīnu, ganciklovīru, interferonu, vinkristīnu, vinblastīnu un doksorubicīnu) arī var palielināt zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku. Ja nepieciešama vienlaicīga terapija ar Combivir un jebkurām no šīm zālēm, īpaši rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un hematoloģiskie parametri un, ja nepieciešams, jāsamazina viena vai vairāku līdzekļu deva.

Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem neliecina par būtiski palielinātu zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku, lietojot to kopā ar kotrimoksazolu (skatīt iepriekš sniegto informāciju par mijiedarbību, lietojot lamivudīnu un kotrimoksazolu), pentamidīnu aerosola formā, pirimetamīnu un aciklovīru profilaktiskās devās.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai novērstu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā dzīvnieku pētījumu dati un klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā. Šajā gadījumā ir pierādīts, ka zidovudīna lietošana grūtniecēm ar tai sekojošu jaundzimušo ārstēšanu samazina mātes-augļa HIV transmisijas biežumu. Liels datu daudzums par grūtniecēm, kuras lietojušas lamivudīnu vai zidovudīnu (vairāk nekā 3000 grūtniecības iznākumu, kad katras no zālēm lietotas pirmajā trimestrī, no tiem vairāk nekā 2000 gadījumos lietoti abi – gan lamivudīns, gan zidovudīns) neliecina par malformatīvu toksicitāti. Balstoties uz iepriekšminēto lielo datu daudzumu, malformāciju rašanās risks cilvēkiem ir maz ticams.

Combivir aktīvās vielas var inhibēt DNS replikāciju šūnās, un zidovudīns vienā pētījumā ar dzīvniekiem ir uzrādījis transplacentāru kancerogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Attiecībā uz pacientēm, kuras vienlaikus bijušas inficētas ar hepatītu, ārstētas ar lamivudīnu saturošām zālēm, piemēram, Combivir, un kurām pēc tam iestājusies grūtniecība, jāņem vērā hepatīta atjaunošanās iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

Mitohondriju disfunkcija: *in vitro* un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/ vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Gan lamivudīns, gan zidovudīns izdalās mātes pienā koncentrācijās, kas līdzīgas seruma koncentrācijām.

Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

Pēc vienreizējas 200 mg zidovudīna devas lietošanas ar HIV inficētām sievietēm zidovudīna vidējā koncentrācija mātes pienā un serumā bija līdzīga.

Mātēm, kuras inficētas ar HIV, nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ne zidovudīnam, ne lamivudīnam nav pierādīta spēja ietekmēt fertilitāti. Nav datu par to ietekmi uz sieviešu auglību.

Vīriešiem zidovudīns neietekmē spermatozoīdu skaitu, morfoloģiju vai kustīgumu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav pētījumu, kas izvērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ir ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām, ārstējot HIV slimību ar lamivudīnu un zidovudīnu atsevišķi vai ar to kombināciju. Daudzos gadījumos nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar lamivudīnu, zidovudīnu, plašo medikamentu klāstu, ko lieto HIV ārstēšanā, vai pašu slimību.

Tā kā Combivir satur lamivudīnu un zidovudīnu, paredzamais blakusparādību tips un smagums ir saistīts ar katru no komponentiem. Nav datu par pastiprinātu toksicitāti, lietojot abus komponentus vienlaicīgi.

Lietojojot zidovudīnu, ziņots par laktacidozes gadījumiem, kas dažreiz beigušies letāli un parasti ir saistīti ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas vizuāli izpaužas ekstremitāšu un sejas apvidū. Pacienti, kuri lieto Combivir, bieži jāizmeklē un jāiztaujā par lipoatrofijas pazīmēm. Ja šādas izpausmes rodas, Combivir lietošanu nedrīkst turpināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretrretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lamivudīns

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa orgānu sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: neitropēnija un anēmija (abas reizēm smagas), trombocitopēnija

Ļoti reti: izolēta eritroīdo cilmsūnu aplāzija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti reti: laktacidoze

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, bezmiegs

Ļoti reti: perifēriskā neiropātija (vai parestēzija)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: klepus, nazāli simptomi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vai spazmas vēderā, caureja

Reti: Pankreatīts, seruma amilāzes paaugstināšanās

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: aknu enzīmu (AsAT, ALAT) līmeņa pārejoša paaugstināšanās

Reti: hepatīts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, alopēcija

Reti: angioneirotiska tūska

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: artralģija, muskuļu darbības traucējumi

Reti: rabdomiolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums, vājums, drudzis

Zidovudīns

Blakusparādību profils ir līdzīgs pieaugušajiem un pusaudžiem. Pie smagākajām blakusparādībām pieder anēmija (kuras dēļ var būt nepieciešama transfūzija), neitropēnija un leukopēnija. Biežāk tas notiek, lietojot lielas devas (1200-1500 mg/dienā), pacientiem ar HIV slimību tālākās stadijās (galvenokārt, ja pirms ārstēšanas bijusi maza kaulu smadzeņu rezerve), un sevišķi pacientiem ar CD 4+ šūnu skaitu, kas mazāks kā 100 /mm³ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Arī neitropēnijas biežums bija lielāks pacientiem, kuru neitrofilu skaits, hemoglobīna līmenis un vitamīna B₁₂ līmenis serumā, uzsākot ārstēšanu ar zidovudīnu, bija zemi.

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa orgānu sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: anēmija, neitropēnija un leukopēnija

Retāk: trombocitopēnija un pancitopēnija (ar kaulu smadzeņu hipoplāziju)

Reti: izolēta eritroīdo cilmsūnu aplāzija.

Ļoti reti: aplastiskā anēmija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Reti: laktacidoze pacientiem bez hipoksēmijas, anoreksija

Psihiskie traucējumi

Reti: nemiers un depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Bieži: reibonis

Reti: bezmiegs, parastēzijas, miegainība, garīgās darbības pavājināšanās, krampji

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: kardiomiopātija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: elpas trūkums

Reti: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša

Bieži: vemšana, sāpes vēderā un caureja.

Retāk: meteorisms

Reti: mutes gļotādas pigmentācija, garšas izmaiņas un dispepsija. Pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināti aknu enzīmu un bilirubīna līmeņi

Reti: aknu patoloģijas, piemēram, smaga hepatomegālija ar steatozi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi un nieze

Reti: ādas un nagu pigmentācija, nātrene un svīšana

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija

Retāk: miopātija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti: urinācijas biežuma izmaiņas

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Reti: ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: vājums

Retāk: drudzis, ģeneralizētas sāpes un astēnija

Reti: drebuļi, sāpes krūtīs un gripai līdzīgi simptomi

Pieejamie dati, kas iegūti gan placebo kontrolētos, gan atklātos pētījumos, norāda, ka sliktas dūšas un citu bieži ziņotu klīnisko blakusparādību biežums dažu pirmo zidovudīna terapijas nedēļu laikā konsekventi samazinās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar Combivir pārdozēšanu ir neliela. Nav konstatēti specifiski simptomi vai pazīmes, kas rodas pēc akūtas zidovudīna vai lamivudīna pārdozēšanas, izņemot tos, kas uzskaitīti kā blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, lai konstatētu iespējamās toksiskas iedarbības pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā iespējams lietot ilgstošu hemodialīzi, kaut gan šādi pētījumi nav veikti. Hemodialīzei un peritoneālajai dialīzei ir tikai neliela ietekme uz zidovudīna elimināciju, bet tās pastiprina tā glikuronētā metabolīta elimināciju. Papildus informācija ārstiem jāmeklē atsevišķi par lamivudīnu un zidovudīnu to zāļu aprakstos.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa

Kombinēti pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, ATC kods: J05AR01

Lamivudīns un zidovudīns ir nukleozīdu analogi, kam piemīt aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Bez tam lamivudīnam piemīt aktivitāte pret B hepatīta vīrusu (HBV). Abi medikamenti intracelulāri metabolizējas līdz aktīvajām daļām- lamivudīna 5'-trifosfātam (TP) un zidovudīna 5'-TP. Tie darbojas kā vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes ķēdes noslēdzējs. Lamivudīna TP un zidovudīna TP ir selektīva inhibējoša iedarbība uz HIV-1 un HIV-2 replikāciju *in vitro*, lamivudīns iedarbojas arī uz zidovudīna rezistentajiem HIV klīniskajiem izolātiem. Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns un nevirapīns). Lietojot zidovudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns un alfa-interferons).

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184V aminoskābes izmaiņu attīstīšanos vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes (RT) aktīvās vietas tuvumā. Šis variants rodas gan *in vitro*, gan HIV-1 inficētiem pacientiem, kas saņēmuši lamivudīnu saturošu antiretrovīrusu terapiju. M184V mutantiem raksturīga ievērojami samazināta jutība pret lamivudīnu un tie *in vitro* uzrāda samazinātu vīrusa replikācijas spēju. *In vitro* pētījumi norāda, ka zidovudīna rezistentie vīrusa izolāti var kļūt jutīgi pret zidovudīnu, ja tie vienlaicīgi iegūst rezistenci pret lamivudīnu. Tomēr šādas atrades klīniskā nozīme

pagaidām nav skaidri noteikta.

In vitro iegūtie dati vedina domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas attīstību, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), pret kuriem ir saglabāta jutība, terapijas uzsākšanai, nevis lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tādā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI.

Krustiskā rezistence, ko izraisa M184V RT, attiecas tikai uz nukleozīdu inhibitoru klases antiretrovīrusu medikamentiem. Zidovudīns un stavudīns saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1. Abakavirs saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1, kuram ir tikai M184V mutācija. M184V mutants uzrāda četrkārt mazāku jutību pret didanozīnu; šādas atrades klīniskā nozīme nav zināma. *In vitro* jutības testēšana nav standartizēta, un rezultāti var atšķirties atkarībā no metodoloģiskajiem faktoriem.

In vitro lamivudīns uzrāda zemu citotoksicitāti attiecībā uz perifēro asiņu limfocītiem, limfocītu un monocītu makrofāgu šūnām un daudzām kaulu smadzeņu priekšteču šūnām. Rezistence pret timidīna analogiem (kuriem pieder zidovudīns) ir raksturīga un to izraisa līdz pat sešu specifisku mutāciju pakāpeniska uzkrāšanās HIV atgriezeniskās transkriptāzes 41., 67., 70., 210., 215. un 219. kodonā. Vīrusi iegūst fenotipisku rezistenci pret timidīna analogiem ar 41. un 215. kodona mutāciju kombināciju vai uzkrājoties vismaz četrām no sešām mutācijām. Šīs timidīna analogu mutācijas vienas pašas neizraisa izteiktu krustisko rezistenci pret kādu no pārējiem nukleozīdiem, tādēļ ir iespējama tālāka citu apstiprināto atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoru lietošana.

Fenotipisku rezistenci pret AZT un citiem apstiprinātajiem nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem izraisa divu veidu daudzmedikamentu rezistences mutācijas. Pirmajam veidam raksturīgas HIV atgriezeniskās transkriptāzes mutācijas 62., 75., 77., 116. un 151. kodonā, otrajā notiek T69S mutācija plus 6 bāzu pāra iestarpinājums tajā pašā pozīcijā. Jebkurš no šiem multinukleozīdu rezistences veidiem nopietni ierobežo turpmākas terapijas iespējas.

Klīniskā pieredze

Klīniskajos pētījumos lamivudīns, to kombinējot ar zidovudīnu, ir pazeminājis HIV-1 vīrusa slodzi un palielinājis CD4 šūnu skaitu. Klīniskie dati norādīja, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu izraisa ievērojamu slimības progresa un mortalitātes riska mazināšanos.

Lamivudīns un zidovudīns tiek plaši lietoti kā komponenti antiretrovīrusu terapijas kombinācijās kopā ar citiem tās pašas klases medikamentiem (nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem) vai citu klašu medikamentiem (proteāzes inhibitoriem, nenukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem).

Ir demonstrēts, ka vairāku medikamentu antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst lamivudīns, ir efektīva pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, kā arī pacientiem ar vīrusu, kuram ir M184V mutācijas.

Klīniskos pētījumos ir iegūti pierādījumi tam, ka lamivudīns kopā ar zidovudīnu kavē zidovudīna rezistentu izolātu veidošanos personām, kas iepriekš nav saņēmušas antiretrovīrusu terapiju. Pacientiem, kas saņem lamivudīnu un zidovudīnu ar vienlaicīgu papildu antiretrovīrusu terapiju vai bez tās un kam jau ir vīruss ar M184V mutāciju, arī tiek aizkavēta tādu mutāciju rašanās, kas rada rezistenci pret zidovudīnu un stavudīnu (timidīna analogu mutācijas - TAM).

Saistība starp *in vitro* HIV jutību pret lamivudīnu un zidovudīnu un klīnisko atbildes reakciju uz lamivudīnu/zidovudīnu saturošu terapiju vēl jāpēta.

Ir demonstrēts, ka lamivudīns, lietojot to 100 mg devā vienreiz dienā, ir efektīvs arī pieaugušu pacientu ar hronisku HBV infekciju ārstēšanai (sīkāku informāciju par klīniskajiem pētījumiem skat. Zeffix zāļu aprakstā). Tomēr HIV infekcijas ārstēšanai ir efektīva tikai 300 mg lamivudīna dienas deva (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem).

Lamivudīna iedarbība HIV pacientiem ar HBV koinfekciju nav īpaši pētīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lamivudīns un zidovudīns labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Perorālā lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir 80-85% un zidovudīna biopieejamība – 60-70%.

Bioekvivalences pētījums salīdzināja Combivir ar lamivudīna 150 mg un zidovudīna 300 mg tabletēm, kas ieņemtas vienlaicīgi. Vēl tika pētīta ēdiena ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un pakāpi. Tika pierādīts, ka Combivir ir bioekvalents atsevišķām lamivudīna 150 mg un zidovudīna 300 mg tabletēm, lietojot tukšā dūšā.

Pēc vienas Combivir devas ievades veseliem brīvprātīgajiem vidējās (CV) lamivudīna un zidovudīna C_{max} vērtības bija attiecīgi 1,6 µg/ml (32%) un 2,0 µg/ml (40%), bet atbilstošās AUC vērtības bija attiecīgi 6,1 µg.h/ml (20%) un 2,4 µg.h/ml (29%). Vidējās lamivudīna un zidovudīna t_{max} vērtības bija attiecīgi 0,75 (0,50 – 2,00) stundas un 0,5 (0,25 – 2,00) stundas. Lamivudīna un zidovudīna absorbcijas pakāpe (AUC_{∞}) un eliminācijas pusperioda aplēses pēc Combivir ievades kopā ar ēdienu bija līdzīgas rezultātiem, ko ieguva pacientiem tukšā dūšā, kaut gan uzsūkšanās ātrums (C_{max} , t_{max}) bija samazināts. Ņemot vērā šos datus, Combivir var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Nav sagaidāms, ka sasmalcinātu tablešu lietošana kopā ar nelielu daudzumu pusšķidra ēdiena vai šķidruma varētu ietekmēt to farmaceitisko kvalitāti, līdz ar to nav sagaidāmas arī klīniskās efektivitātes izmaiņas. Šis secinājums ir balstīts uz fizikāli-ķīmiskajiem un farmakokinētiskajiem datiem, pieņemot, ka pacients sasmalcina un pārnes 100% tabletes, un norij nekavējoties.

Sadalījums

Intravenozie lamivudīna un zidovudīna pētījumi uzrādīja, ka vidējais izplatīšanās tilpums ir attiecīgi 1,3 un 1,6 l/kg. Lamivudīns virs terapeitiskajām devām demonstrē lineāru farmakokinētiku un uzrāda ierobežotu saistīšanos ar galveno plazmas olbaltumu – albumīnu (<36% seruma albumīna *in vitro* pētījumos). Zidovudīna saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir 34% līdz 38%. Medikamentu mijiedarbība, kas ietver piesaistīšanās vietas maiņu, Combivir nav paredzama.

Dati liecina, ka lamivudīns un zidovudīns penetrē centrālajā nervu sistēmā (CNS) un sasniedz cerebrospinalo šķidrumu (CSF). Vidējie CSF/seruma lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju rādītāji 2-4 stundas pēc perorālas ievades bija attiecīgi apmēram 0,12 un 0,5. Patiesais lamivudīna penetrācijas CNS apjoms un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināmi.

Biotransformācija

Lamivudīna metabolisms ir tā eliminācijas nelielākā daļa. Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt neizmainīts renālās ekskrēcijas ceļā. Lamivudīna metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem ir zema sakarā ar tā nelielo aknu metabolismu (5-10%) un mazo saistīšanos ar plazmas olbaltumiem.

Zidovudīna 5'-glikuronāts ir galvenais metabolīts plazmā un urīnā, veidojot aptuveni 50-80% no ievadītās devas, ko eliminē renālās ekskrēcijas ceļā. Pēc intravenozas ievades ir atklāts zidovudīna metabolīts 3'-amino-3'-dezoksitimidīns (AMT).

Eliminācija

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18–19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko katjonu transporta sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 30 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumos ar intravenozo zidovudīnu vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 1,1 stunda un vidējais sistēmiskais klīrenss – 1,6 l/h/kg. Uzskata, ka zidovudīna renālais klīrenss ir 0,34 l/h/kg, kas norāda uz glomerulāro filtrāciju un aktīvo tubulāro sekrēciju nierēs. Zidovudīna koncentrācijas ir paaugstinātas pacientiem ar progresējušu nieru mazspēju.

Farmakokinētika bērniem

Par 5 – 6 mēnešiem vecākiem bērniem zidovudīna farmakokinētikas raksturojums līdzinās raksturojumam pieaugušajiem. Zidovudīns labi uzsūcas no zarnu trakta un bioloģiskā pieejamība visos pētītajos devu līmeņos pieaugušajiem un bērniem bija starp 60 un 74%, vidēji 65%. C_{ssmax} līmenis pēc 120 mg zidovudīna devas (šķīdumā)/m² ķermeņa virsmas laukuma bija 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) un 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) pēc 180 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma. Devas pa 180 mg/m² četras reizes dienā bērniem izraisīja tādu pašu sistēmisko iedarbību (24 stundu AUC 40,0 hr μ M jeb 10,7 hr μ g/ml) kā 200 mg devas sešas reizes dienā pieaugušajiem (40,7 hr μ M jeb 10,9 hr μ g/ml).

Sešiem ar HIV inficētiem bērniem vecumā no 2 līdz 13 gadiem zidovudīna farmakokinētiku plazmā vērtēja laikā, kad viņi saņēma 120 mg/m² zidovudīna trīsreiz dienā, kā arī pēc tam, kad viņi pārgāja uz 180 mg/m² divreiz dienā. Sistēmiskā iedarbība (dienas AUC un C_{max}) plazmā, lietojot divreiz dienā, bija ekvivalenta tai, kas tika novērota, lietojot to pašu kopējo dienas devu, dalītu trijās devās [Bergshoeff, 2004].

Kopumā lamivudīna farmakokinētika bērnu vecuma pacientiem ir līdzīga farmakokinētikai pieaugušajiem. Tomēr par 12 gadiem jaunākiem bērniem absolūtā bioloģiskā pieejamība (aptuveni 55 – 65%) bija samazināta. Turklāt mazākiem bērniem sistēmiskā klīrensa raksturlielumi bija lielāki un samazinājās līdz ar vecumu, tuvojoties pieaugušo raksturlielumiem ap 12 gadu vecumu. Šo atšķirību dēļ lamivudīna ieteicamā deva bērniem (sākot no trīs mēnešu vecuma un līdz 30 kg svarā) ir 4 mg/kg divreiz dienā. Ar šādu devu tiks sasniegts vidējais AUC₀₋₁₂ no aptuveni 3800 līdz 5300 ng.h/ml. Jaunākie novērojumi liecina, ka kopējā iedarbība par 6 gadiem jaunākiem bērniem var būt par aptuveni 30% mazāka nekā citās vecuma grupās. Šobrīd tiek gaidīti papildus dati par šo tēmu. Pašlaik pieejamie dati neliecina, ka lamivudīna efektivitāte šajā vecuma grupā ir mazāka.

Farmakokinētika grūtniecības laikā

Zidovudīna un lamivudīna farmakokinētika ir līdzīga kā sievietēm, kam nav grūtniecības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klīniski svarīgie lamivudīna un zidovudīna kombinācijas efekti ir anēmija, neitropēnija un leukopēnija.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Ne lamivudīns, ne zidovudīns, pētot baktērijas, nav bijuši mutagēni, bet, tāpat kā citi nukleozīdu analogi, veicot *in vitro* pētījumus ar zīdītāju šūnām, piemēram, peļu limfomas pētījumā, tie inhibē DNS replikāciju šūnās.

Lamivudīns nav uzrādījis nekādu genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reizi virs klīniskajiem plazmas līmeņiem. Zidovudīns uzrādīja

klastogēnu efektu mikrokodolu pētījumā ar atkārtotām perorālām devām pelēm. Iegūtā imūndeficīta sindroma (AIDS) pacientiem, kas saņem zidovudīnu, ir novērots arī augstāks hromosomu bojājumu skaits perifēro asiņu limfocītos.

Pilotpētījumā ir konstatēts, ka zidovudīns ir inkorporēts leukocītu nukleārajā DNS pieaugušajiem, ieskaitot grūtnieces, kas lieto zidovudīnu HIV-1 infekcijas ārstēšanai vai vīrusu transmisijas profilaksei no mātes uz bērnu. Zidovudīns bija inkorporēts arī nabas saites asiņu leukocītu DNS zīdaiņiem, kas dzimuši ar zidovudīnu ārstētām mātēm. Transplacentārā genotoksicitātes pētījumā pētiķiem tika salīdzināts zidovudīns viens pats un zidovudīna kombinācija ar lamivudīnu ekspozīcijās, kas ekvivalentas cilvēkam sasniedzamajām. Pētījumā tika konstatēts, ka augļiem, kas *in utero* tika pakļauti kombinācijas ietekmei, bija augstāks nukleoīdu analoģu DNS inkorporācijas līmenis multiplos augļa orgānos un telomēra bija vairāk saīsinājusies nekā augļiem, kas bija pakļauti tikai zidovudīna ietekmei. Šo atklājumu klīniskā nozīmība nav zināma.

Lamivudīna un zidovudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Perorālajos kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm lamivudīns neuzrādīja nekādu karcinogēno potenciālu.

Zidovudīna kancerogenitātes pētījumos (perorāli) ar žurkām un pelēm novēroja vēlinus vaginālā epitēlija audzējus. Sekojošs intravagināls kancerogenitātes pētījums apstiprināja hipotēzi, ka vaginālo tumoru cēlonis bija ilgstoša grauzēju vaginālā epitēlija ekspozīcija ar augstām nemetabolizēta zidovudīna koncentrācijām urīnā. Nav atklāti nekādi citi ar zidovudīnu saistīti audzēji nevienam no dzimumiem nevienai sugai.

Papildus tika veikti divi transplacentārās kancerogenitātes pētījumi ar pelēm. Vienā pētījumā, ko veica ASV Nacionālais Vēža institūts, zidovudīnu lietoja maksimālajās panesamajās devās grūsnām pelu mātītēm no 12. līdz 18. grūtniecības dienai. Vienu gadu pēc dzimšanas bija palielināts audzēju sastopamības biežums plaušās, aknās un mātīšu reproduktīvajā sistēmā pēctečiem, ko pakļāva visaugstākajām devām (420 mg/kg ķermeņa masas).

Otrajā pētījumā peles tika pakļautas zidovudīna devām līdz 40 mg/kg 24 mēnešus, ekspozīcijai sākoties prenatali 10. grūtniecības dienā. Ar terapiju saistītās atrades bija vēlīni vaginālā epitēlija audzēji, kuri parādījās līdzīgā laikā un ar līdzīgu sastopamības biežumu kā standarta orālajā kancerogenitātes pētījumā. Otrais pētījums tādējādi nesniedza pierādījumus, ka zidovudīns darbotos kā transplacentārs kancerogēns.

Kaut arī šo atražu klīniskā nozīme nav zināma, šie dati liecina, ka iespējamais klīniskais ieguvums ir būtiskāks nekā kancerogenitātes risks cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēts, ka lamivudīns palielina embriju nāves biežumu agrīnās attīstības stadijās trušiem pie relatīvi zemas sistēmiskās ekspozīcijas, salīdzinot ar to, kas tiek sasniegta cilvēkiem, taču to nenovēro žurkām pat pie ļoti lielas sistēmiskās ekspozīcijas. Arī zidovudīnam ir līdzīgs efekts attiecībā uz abām sugām, taču tikai pie ļoti lielas sistēmiskās ekspozīcijas. Lamivudīns pētījumos ar dzīvniekiem nav uzrādījis teratogēnu iedarbību. Dodot žurku mātītēm toksiskas zidovudīna devas augļa organoģenēzes laikā, novēroja palielinātu anomāliju daudzumu, taču, lietojot mazākas devas, augļa patoloģijas nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460),
Nātrija cietes glikolāts,
Koloidāls silīcija dioksīds,
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464),
Titāna dioksīds (E171),
Makrogols 400,
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi polivinilhlorīda/folijas blisteriepakojumi, iepakoti kartona kastītēs. Balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu vāciņu, iepakota kartona kastītēs. Katra veida iepakojumā ir 60 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 18. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 13. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Combivir 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
Lamivudinum 150 mg
Zidovudinum 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
Tabletes ar dalījuma līniju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/058/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

combivir

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Combivir 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
Lamivudinum 150 mg
Zidovudinum 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
Tabletes ar dalījuma līniju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/058/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, BLISTERI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Combivir 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
Lamivudinum 150 mg,
Zidovudinum 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes
Tabletes ar dalījuma līniju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/98/058/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

combivir

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Combivir 150 mg/300 mg tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

ViiV Healthcare BV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Combivir 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes *Lamivudinum/zidovudinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Combivir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Combivir lietošanas
3. Kā lietot Combivir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Combivir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Combivir un kādam nolūkam to lieto

Combivir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.

Combivir satur divas aktīvās vielas HIV infekcijas ārstēšanai: lamivudīnu un zidovudīnu. Tās abas pieder antiretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

Combivir pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Combivir arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Combivir nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdzi ārstēšanas efektivitātei.

2. Kas Jums jāzina pirms Combivir lietošanas

Nelietojiet Combivir šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai zidovudīnu, vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **ļoti mazs eritrocītu skaits** (*anēmija*) vai **ļoti mazs leikocītu skaits** (*neitropēnija*).

Ja domājat, ka kaut kas no minētā ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu**.

Īpaša piesardzība, lietojot Combivir, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Combivir vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Combivir bez ārsta ziņas, jo iespējama hepatīta atjaunošanās);
- ja Jums ir **nieru slimība**;

- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sieviete).

Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai aktīvās vielas ir Jums piemērotas. Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas skatīt 4. sadaļā.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Combivir.

Izlasiet informāciju “ HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības” šīs lietošanas instrukcijas 4. sadaļā.

Citas zāles un Combivir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles, vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Combivir lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Combivir:

- citas lamivudīnu saturošas zāles **HIV infekcijas vai B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
- emtricitabīns **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- stavudīns, ko lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- ribavirīns vai ganciklovīra injekcijas **vīrusu infekciju** ārstēšanai;
- antibiotikas **kotrimoksazola** lielas devas;
- kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs tiekat ārstēts ar kādām no šīm zālēm.

Dažas zāles var palielināt blakusparādību rašanās iespējamību vai pastiprināt blakusparādības.

Pie tām pieder:

- nātrija valproāts, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- interferons, ko lieto **vīrusu infekciju** ārstēšanai;
- pirimetamīns, ko lieto **malārijas** un citu parazitisku infekciju ārstēšanai;
- dapsons, ko lieto **pneimonijas** profilaksei un ādas infekciju ārstēšanai;
- flukonazols vai flucitozīns, ko lieto **sēnīšu infekciju**, piemēram, **piena sēnītes** infekcijas, ārstēšanai;
- pentamidīns vai atovakvons, ko lieto parazitisku infekciju, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (bieži sauktas par **PCP**), ārstēšanai;
- amfotericīns vai kotrimoksazols **sēnīšu un baktēriju infekciju** ārstēšanai;
- probenecīds **podagras** un līdzīgu traucējumu ārstēšanai, ko lieto kopā ar dažām antibiotikām, lai to iedarbība būtu efektīvāka;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizvietošanu**;
- vinkristīns, vinblastīns vai doksorubicīns, ko lieto **vēža** ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Dažas zāles mijiedarbojas ar Combivir.

Pie tām pieder:

- antibiotika **klaritromicīns**.

Ja lietojat klaritromicīnu, šo zāļu deva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc Combivir lietošanas.

- **fenitoīns** epilepsijas ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat fenitoīnu. Jūsu ārstam Combivir lietošanas laikā var būt Jūs jānovēro.

- **sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus** (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

Grūtniecība

Ja esat grūtniece, ja Jums iestājas grūtniecība vai ja to plānojat, konsultējieties ar ārstu par risku un ieguvumu, kādu Jums un Jūsu bērnam rada Combivir lietošana.

Combivir un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Combivir grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Zīdīšanas periods

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Combivir sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Combivir var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jūs nejūtaties labi.

Combivir satur nātriju

- Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot Combivir

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāji ar ārstu vai farmaceitam.

Norijiet Combivir tabletes, uzdzerot nedaudz ūdens. Combivir var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Ja nevarat norīt veselas tabletes, tās var sasmalcināt un sajaukt ar nelielu daudzumu pārtikas vai dzēriena; visa deva jāizlieto nekavējoties.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Combivir palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Combivir bez ārsta ziņas.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk

Parastā Combivir deva ir viena tablete divreiz dienā.

Tabletes jālieto noteiktos laikos, starp katras tabletes lietošanu ievērojot aptuveni 12 stundu starplaiku.

Bērni ar ķermeņa masu 21 – 30 kg

Parastā Combivir sākumdeva ir puse tabletes ($\frac{1}{2}$) no rīta un viena vesela tablete vakarā.

Bērni ar ķermeņa masu 14 – 21 kg

Parastā Combivir sākumdeva ir puse tabletes ($\frac{1}{2}$) no rīta un puse tabletes ($\frac{1}{2}$) vakarā.

Bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, lamivudīns un zidovudīns (Combivir sastāvdaļas) jālieto atsevišķi.

Ja esat lietojis Combivir vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis Combivir vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

Ja esat aizmirsis lietot Combivir

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Combivir lietošana bieži izraisa taukaudu izzušanu no kājām, rokām un sejas (lipoatrofija). Ir konstatēts, ka pēc zidovudīna lietošanas pārtraukšanas šī ķermeņa taukaudu izzušana nav pilnībā atgriezeniska. Ārstam jākontrolē, vai Jums nerodas lipoatrofijas pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja ievērojat taukaudu izzušanu no kājām, rokām un sejas. Ja šādas pazīmes rodas, Combivir lietošana jāpārtrauc un jāmaina HIV infekcijas ārstēšana.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Combivir vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Bez tālāk minētajām Combivir blakusparādībām kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā sadaļā sniegto informāciju zem virsraksta "HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības".

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- slikta dūša (*nelabums*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- vemšana;
- caureja;
- vēdersāpes;

- ēstgribas zudums;
- reibonis;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- muskuļu sāpes un diskomforts;
- sāpes locītavās;
- klepus;
- deguna kairinājums vai izdalījumi no deguna;
- izsitumi uz ādas;
- matu izkrišana (*alopēcija*).

Biežas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- mazs eritrocītu skaits (*anēmija*) vai mazs leikocītu skaits (*neitropēnija* vai *leikopēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- palielināts *bilirubīna* (vielas, kas veidojas aknās) daudzums asinīs, kas ādai var piešķirt dzeltenu nokrāsu.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- elpas trūkums;
- vēdera uzpūšanās (*meteorisms*);
- nieze;
- muskuļu vājums.

Retāka blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- asins recēšanā iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*) vai visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (*pancitopēnija*).

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- nopietna alerģiska reakcija ar sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs; skatīt nākamo punktu “HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības”);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- sāpes krūtīs, sirds muskuļa slimība (*kardiomiopātija*);
- lēkmes (*krampji*);
- nomākts garastāvoklis vai trauksme, nespēja koncentrēties, miegainība;
- gremošanas traucējumi, garšas sajūtas traucējumi;
- nagu, ādas vai mutes gļotādas krāsas pārmaiņas;
- sajūtas, kas atgādina saslimšanu ar gripu — drebuļi un svīšana;
- tirpšanas sajūta ādā (durstoša un dedzinoša sajūta);
- locekļu vājuma sajūta;
- muskuļaudu sairšana;
- nejutīgums;
- biežāka urinēšana;
- krūšu piebriešana vīriešiem.

Retas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- paaugstināts enzīma amilāzes līmenis;
- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt jaunas sarkanās asins šūnas (*izolēta eritrocītu aplāzija*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

Ļoti reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja veidot jaunus eritrocītus vai leukocītus (*aplastiskā anēmija*).

Ja Jums rodas blakusparādības

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam**.

HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības Kombinētā terapija, piemēram, Combivir, HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportūnistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgu organisma audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Jums Combivir lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

nekavējoties informējiet par to ārstu. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Laktacidoze ir reta, bet būtiska blakusparādība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Combivir, rodas traucējumi, ko dēvē par laktacidozi un ko pavada aknu palielināšanās.

Laktacidozi izraisa pienskābes uzkrāšanās organismā. Šis traucējums sastopams reti; ja tas attīstās, tas parasti rodas pēc dažiem ārstēšanas mēnešiem. Tas var būt bīstams dzīvībai, jo izraisa iekšējo orgānu mazspēju. Lielāka laktacidozes rašanās iespējamība ir cilvēkiem, kuriem ir aknu slimība vai aptaukošanās (izteikts liekais svars), īpaši sievietēm.

Laktacidozes pazīmes ir šādas:

- dziļa, strauja, apgrūtināta elpošana;
- miegainība;
- locekļu nejutīgums vai vājums;
- slikta dūša vai vemšana;
- vēdersāpes.

Ārstēšanas laikā ārsts Jūs novēros, lai vērtētu, vai nerodas laktacidozes pazīmes. Ja Jums ir jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem vai citi simptomi, kas Jūs satrauc,

pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par osteonekrozi. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asins apgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

ziņojiet par to savam ārstam.

Veicot asins analīzes, var atklāt arī citus traucējumus

Kombinētā terapija HIV ārstēšanai var izraisīt arī:

- paaugstinātu pienskābes līmeni asinīs, kas retos gadījumos var izraisīt laktacidozi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Combivir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Ja Jums ir nevajadzīgas Combivir tabletes, tās nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Combivir satur

Aktīvās vielas ir lamivudīns un zidovudīns. Citas sastāvdaļas ir:

- *tabletes kodolā*: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (bez glutēna), magnija stearāts, koloidālais silīcija dioksīds.
- *tabletes apvalkā*: hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols 400 un polisorbāts 80.

Combivir ārējais izskats un iepakojums

Combivir apvalkotās tabletes ir iepakotas kartona kastītēs, kas satur blisteriepakojumus vai pudelītes ar bērniem neatveramu vāciņu. Katra veida iepakojumā ir 60 apvalkotās tabletes. Tās ir baltas līdz bālganas kapsulas formas tabletes ar dalījuma līniju, no abām pusēm marķētas ar kodu GXFC3.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Polska

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

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

Portugal

VIIVHIV 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>