

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 150 mg/300 mg zawiera 0,945 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Combivir można przyjmować na czczo lub w trakcie posiłków.

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

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg

Zalecana dawka preparatu Combivir to 1 tabletka dwa razy na dobę.

Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg

Zalecaną doustną dawką preparatu Combivir jest pół tabletki rano i cała tabletka wieczorem.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg

Zalecaną doustną dawką preparatu Combivir jest pół tabletki dwa razy na dobę.

Sposób dawkowania u dzieci o masie ciała 14-30kg oparty jest głównie na modelowaniu farmakokinetycznym ustalonym na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem pojedynczych składników lamiwudyny i zydowudyny. Ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernej ekspozycji farmakokinetycznej na zydowudynę należy zapewnić ścisłe kontrolowanie tych pacjentów. Jeśli

u pacjentów o masie ciała od 21-30 kg wystąpi brak tolerancji żołądkowo-jelitowej, można zastosować alternatywny schemat dawkowania pół tabletki 3 razy na dobę w celu poprawy tolerancji.

Nie należy stosować preparatu Combivir w tabletkach u dzieci o masie ciała poniżej 14 kg ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w odniesieniu do masy ciała dziecka. U tych pacjentów lamiwudynę i zydowudynę należy podawać jako oddzielne preparaty zgodnie z zalecanym dawkowaniem dotyczącym tych produktów. Dla tych pacjentów i dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek, dostępne są roztwory doustne lamiwudyny i zydowudyny.

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

#### Zaburzenie czynności nerek

Stężenia lamiwudyny i zydowudyny są zwiększone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na skutek zmniejszenia klirensu (patrz punkt 4.4). Dlatego też u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min), w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych preparatów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

#### Zaburzenie czynności wątroby

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

#### Zmiana dawkowania u pacjentów z hematologicznymi objawami niepożądanymi

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

#### Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

#### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących Combivir lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania związane z zakażeniem HIV. Dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażenia HIV.

#### Niepożądane reakcje hematologiczne

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

U chorych we wczesnym stadium zakażenia HIV hematologiczne objawy niepożądane występują rzadko. Badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące, w zależności od ogólnego stanu pacjenta. Dodatkowo może być konieczna zmiana dawkowania zydowudyny, jeżeli podczas leczenia preparatem Combivir u pacjentów wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono zahamowanie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny < 9 g/dl (5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych <  $1,0 \times 10^9/l$  (patrz pkt. 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki preparatu Combivir nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę i lamiwudynę jako oddzielne preparaty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

#### Zapalenie trzustki

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

#### Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania zydowudyny zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów we krwi), obejmują lekkie objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utratę apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

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

Kwasica mleczanowa zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Jeśli wystąpią objawy nadmiaru mleczanów we krwi i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii, lub szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, leczenie zydowudyną należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas podawania zydowudyny każdemu pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (obejmującymi przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Szczególnie narażeni mogą być pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

#### Lipoatrofia

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, która ma związek z toksycznością mitochondrialną. Częstość występowania i stopień ciężkości lipoatrofii są związane ze skumulowaną ekspozycją. Utrata tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków, może nie być odwracalna po zmianie na leczenie nie zawierające zydowudyny. Pacjentów należy regularnie badać w celu wykrycia objawów lipoatrofii w trakcie leczenia zydowudyną i produktami zawierającymi zydowudynę (Combivir i Trizivir). W razie podejrzenia rozwoju lipoatrofii, należy zastosować leczenie alternatywne.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania

złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

### Choroby wątroby

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

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

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

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

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

### Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Jednoczesne zastosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

### Martwica kości

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

Produktu leczniczego Combivir nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

## Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Combivir, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 50$  ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Combivir i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Combivir, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30–49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Combivir. Należy przerwać stosowanie produktu Combivir i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

## Substancje pomocnicze

### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Combivir zawiera zydowudynę i lamiwudynę i dlatego jakiejkolwiek interakcje dotyczące każdego z tych leków mogą wystąpić także podczas stosowania produktu leczniczego Combivir. W badaniach klinicznych wykazano, że nie występują istotne klinicznie interakcje między lamiwudyną i zydowudyną.

Zydowudyna jest metabolizowana głównie przez enzymy UGT; jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT może zmieniać narażenie na zydowudynę. Lamiwudyna jest wydalana przez nerki. Aktywne wydzielanie nerkowe lamiwudyny do moczu dobywa się przy udziale nośników kationów organicznych (ang.: OCTs – organic cation transporters); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT lub z lekami nefrotoksycznymi może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Lamiwudyna i zydowudyna nie są w istotnym stopniu metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P<sub>450</sub> (takich jak CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6) ani nie wywołują zahamowania albo indukcji tych układów enzymatycznych. Dlatego mało prawdopodobne są interakcje z przeciwwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydowymi i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez główne enzymy P<sub>450</sub>.

Badania interakcji były wykonywane tylko u dorosłych. Poniższej listy nie należy uważać za wyczerpującą, ale reprezentatywną dla badanych grup leków.

| <b>Leki według grupy terapeutycznej</b>         | <b>Interakcja<br/>Zmiana średnich<br/>geometrycznych (%)<br/>(Możliwy mechanizm)</b> | <b>Zalecenia dotyczące<br/>jednoczesnego podawania</b> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>PRZECIWWRETROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE</b> |                                                                                      |                                                        |

|                       |                                                                                                                 |                                          |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dydanozyna/Lamiwudyna | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                  | Nie ma konieczności dostosowania dawki.  |
| Dydanozyna/Zydowudyna | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                  |                                          |
| Stawudyna/Lamiwudyna  | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                  | Jednoczesne podawanie nie jest zalecane. |
| Stawudyna/Zydowudyna  | Antagonizm <i>in vitro</i> dotyczący aktywności przeciw HIV może powodować zmniejszenie skuteczności obu leków. |                                          |

#### LEKI PRZECIWZAKAŹNE

|                                                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atowakwon/Zydowudyna                                                                                                       | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                                         | Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Atowakwon/Zydowudyna (750 mg dwa razy na dobę z posiłkami/ 200 mg trzy razy na dobę)                                       | Zydowudyna AUC ↑33%<br>Atowakwon AUC ↔                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Klarytromycyna/Lamiwudyna                                                                                                  | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                                         | Oddzielne podanie produktu Combivir i klarytromycyny w odstępie przynajmniej 2 godzin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Klarytromycyna/Zydowudyna (500 mg dwa razy na dobę/100 mg co 4 godziny)                                                    | Zydowudyna AUC ↓12%                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trimetoprym/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę przez 5 dni/300 mg w dawce pojedynczej) | Lamiwudyna: AUC ↑40%<br><br>Trimetoprym: AUC ↔<br>Sulfametoksazol: AUC ↔<br><br>(Zahamowanie aktywności nośnika kationów organicznych) | Nie ma potrzeby dostosowania dawki, chyba że pacjent ma niewydolność nerek (patrz punkt 4.2).<br><br>W razie zalecenia jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem pacjenci powinni być klinicznie obserwowani. Duże dawki trimetoprymu/sulfametoksazolu do leczenia zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmozy nie były badane i należy unikać ich stosowania. |
| Trimetoprym/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Zydowudyna                                                                    | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

#### LEKI PRZECIWGRZYBICZE

|                                                                     |                                            |                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Flukonazol/Lamiwudyna                                               | Nie ma badań interakcji leków.             | Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). |
| Flukonazol/Zydowudyna (400 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę) | Zydowudyna AUC ↑74%<br><br>(inhibicja UGT) |                                                                                                                                                                |

#### LEKI PRZECIWPRĄTKOWE

|                                                                      |                                           |                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Ryfampicyna/Lamiwudyna                                               | Nie ma badań interakcji leków.            | Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania. |
| Ryfampicyna/Zydowudyna (600 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę) | Zydowudyna AUC ↓48%<br><br>(indukcja UGT) |                                                                            |

#### LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

|                                                                                            |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenobarbital/Lamiwudyna                                                                    | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                             | Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.                                                                                     |
| Fenobarbital/Zydowudyna                                                                    | Nie ma badań interakcji leków.<br><br>Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia zydowudyny w osoczu na drodze indukcji UGT. |                                                                                                                                                                |
| Fenytoina/Lamiwudyna                                                                       | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                             | Należy obserwować stężenie fenytoiny.                                                                                                                          |
| Fenytoina/Zydowudyna                                                                       | Fenytoina AUC ↑↓                                                                                                           |                                                                                                                                                                |
| Kwas walproinowy/Lamiwudyna                                                                | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                             | Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). |
| Kwas walproinowy/Zydowudyna (250 mg lub 500 mg trzy razy na dobę/100 mg trzy razy na dobę) | Zydowudyna AUC ↑80%<br><br>(inhibicja UGT )                                                                                |                                                                                                                                                                |

#### LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONISTA HISTAMINOWEGO RECEPTORA H<sub>1</sub>)

|                       |                                                                                                                                                                                     |                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Ranitydyna/Lamiwudyna | Nie ma badań interakcji leków.<br><br>Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych. | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |
| Ranitydyna/Zydowudyna | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                                                                                      |                                         |
| Cymetydyna/Lamiwudyna | Nie ma badań interakcji leków. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.        | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |
| Cymetydyna/Zydowudyna | Nie ma badań interakcji leków.                                                                                                                                                      |                                         |

#### LEKI CYTOTOKSYCZNE

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                             |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kladrybina/lamiwudyna | Nie badano interakcji.<br><br><i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. | Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>OPIOIDY</b>                                                   |                                      |                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metadon/Lamiwudyna                                               | Nie ma badań interakcji leków.       | Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). |
| Metadon/Zydowudyna (30 do 90 mg raz na dobę/200 mg co 4 godziny) | Zydowudyna AUC ↑43%<br>Metadon AUC ↔ | U większości pacjentów, konieczność dostosowania dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dostosowanie dawki metadonu.           |

| <b>LEKI ZWIĘKSZAJĄCE WYDALANIE KWASU MOCZOWEGO</b>                               |                                         |                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Probenecyd/Lamiwudyna                                                            | Nie ma badań interakcji leków.          | Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). |
| Probenecyd/Zydowudyna (500 mg cztery razy na dobę/2 mg/kg mc. trzy razy na dobę) | Zydowudyna AUC ↑106%<br>(Inhibicja UGT) |                                                                                                                                                                |

| <b>INNE LEKI</b>                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Roztwór sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / lamiwudyna | Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg<br><br>Lamiwudyna:<br><br>AUC ↓ 14%; 32%; 36%<br><br>C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%. | Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Combivir z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego. |

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = powierzchnia pod krzywą stężenia w czasie; C<sub>max</sub> = największe obserwowane stężenie; CL/F = klirens po podaniu doustnym

Zaostrzenie niedokrwistości spowodowanej rybawiryną notowano wtedy, gdy zydowudyna była częścią schematu stosowanego do leczenia HIV, chociaż dokładny mechanizm nie został wyjaśniony. Jednoczesne stosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny w złożonym schemacie ART, jeżeli taki już został rozpoczęty. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne leczenie, szczególnie leczenie ostrych stanów chorobowych, z zastosowaniem produktów leczniczych o potencjalnym działaniu nekrotycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), może również zwiększyć ryzyko wystąpienia działań

niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania produktu Combivir i któregośkolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawki jednego lub kilku leków.

Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (patrz powyżej informacja o interakcjach, odnosząca się do lamiwudyny i ko-trimoksazolu), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży. Aktualnie wykazano zmniejszenie częstości przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód po zastosowaniu zydowudyny u kobiet ciężarnych oraz później u noworodka. Duża ilość danych dotyczących stosowania lamiwudyny lub zydowudyny u kobiet w ciąży wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe (ponad 3000 wyników dotyczących narażenia na każdy z leków w pierwszym trymestrze, z których ponad 2000 dotyczy narażenia na lamiwudynę i zydowudynę w skojarzeniu). Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę wspomnianą powyżej dużą ilość danych.

Substancja czynna produktu Combivir może hamować replikację DNA komórkowego. W jednym badaniu na zwierzętach zydowudyna była karcinogenem przełożyskowym (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, takimi jak Combivir, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia nawrotu zapalenia wątroby po zaprzestaniu stosowania lamiwudyny.

Zaburzenia mitochondrialne: w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna są wydzielane do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg zydowudyny kobiecie zakażonej HIV, średnie stężenie zydowudyny było podobne w mleku matki i w osoczu.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

##### Płodność

W badaniach prowadzonych na samcach i samicach szczurów nie wykazano wpływu zydowudyny ani lamiwudyny na osłabienie płodności. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u kobiet. Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczbę, budowę czy ruchliwość plemników u mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

Podczas stosowania zydowudyny obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, zazwyczaj związane z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków. Pacjentów przyjmujących Combivir należy często badać i przeprowadzać wywiad w celu wykrycia objawów lipoatrofii. W razie stwierdzenia rozwoju lipoatrofii, nie należy kontynuować leczenia produktem Combivir (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

#### **Lamiwudyna**

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

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

*Bardzo rzadko:* czysta aplazja układu czerwono krwinkowego

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Bardzo rzadko:* kwasica mleczanowa

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Często:* bóle głowy, bezsenność

*Bardzo rzadko:* przypadki obwodowej neuropatii (lub parestezji)

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

*Często:* kaszel, objawy ze strony nosa

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

*Rzadko:* zapalenie wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* wysypka, łysienie

*Rzadko:* obrzęk naczynioruchowy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

*Często:* bóle stawów, choroby mięśni

*Rzadko:* rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często:* zmęczenie, osłabienie, gorączka

### **Zydowudyna**

Profil reakcji niepożądanych jest podobny u dorosłych i u młodzieży. Do najcięższych działań niepożądanych wywołanych przez zydowudynę należą: niedokrwistość (której leczenie może wymagać przetoczeń krwi), neutropenia i leukopenia. Częściej notuje się je u pacjentów leczonych większymi dawkami (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (szczególnie wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową), oraz szczególnie u pacjentów, u których liczba komórek CD4 jest mniejsza niż 100/mm<sup>3</sup> (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania neutropenii jest także większa u pacjentów, u których na początku leczenia zydowudyną notowano zmniejszoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych, małe stężenia hemoglobiny i witaminy B<sub>12</sub> w surowicy.

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

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Często:* niedokrwistość, neutropenia i leukopenia

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

*Rzadko:* czysta aplazja układu czerwonych krwinek

*Bardzo rzadko:* niedokrwistość aplastyczna

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Rzadko:* kwasica mleczanowa bez hipoksemii, brak łaknienia

#### Zaburzenia psychiczne

*Rzadko:* niepokój i depresja

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo często:* bóle głowy

*Często:* zawroty głowy

*Rzadko:* bezsenność, parestezje, senność, otępienie, drgawki

#### Zaburzenia serca

*Rzadko:* kardiomiopatia

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Niezbyt często:* duszność

*Rzadko:* kaszel

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo często:* nudności

*Często:* wymioty, bóle brzucha i biegunka

*Niezbyt często:* wzdęcia

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często:* wzrost we krwi aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

*Rzadko:* choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* wysypka i świąd

*Rzadko:* przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka i potliwość

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Często:* bóle mięśni

*Niezbyt często:* miopatia

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Rzadko:* częste oddawanie moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Rzadko:* ginekomastia

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często:* złe samopoczucie

*Niezbyt często:* gorączka, uogólnione bóle i astenia

*Rzadko:* dreszcze, bóle w klatce piersiowej i objawy grypopodobne

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania leku należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy toksyczności (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować rutynowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w przypadku jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, chociaż taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na wydalanie zydowudyny, natomiast zwiększają wydalanie jej metabolitu glukuronidowego.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

#### Grupa farmakoterapeutyczna

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

Lamiwudyna i zydowudyna są analogami nukleozydów, które wykazują działanie przeciwko wirusowi HIV. Ponadto lamiwudyna wykazuje działanie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Obydwa leki są przekształcane wewnątrzkomórkowo do ich aktywnych pochodnych odpowiednio 5'-trójfosforanu (TP) lamiwudyny i 5'-TP zydowudyny. Główny mechanizm ich działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Lamiwudyna-TP i zydowudyna-TP hamują selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; lamiwudyna wykazuje także działanie przeciwko opornym na zydowudynę wyizolowanym z materiału klinicznego wirusom HIV. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna i newirapina). W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między zydowudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna i interferon-alfa).

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

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors*, NRTI) niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji

M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

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

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku. Oporność w stosunku do analogów tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest wywołana przez stopniową kumulację, aż do sześciu specyficznych mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 odwrotnej transkryptazy HIV. Wirusy nabywają fenotypową oporność w stosunku do analogów tymidyny poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej czterech z sześciu mutacji. Same mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej w stosunku do jakiegokolwiek innego nukleozydu, co umożliwia następnie zastosowanie jakiegokolwiek innego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

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

#### Doświadczenia kliniczne

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

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

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

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

### Dystrybucja

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

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

### Metabolizm

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

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

### Wydalanie

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensiem nerkowym (>70%) zachodzącym z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Zmniejszenie dawek jest wymagane u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  ml/min (patrz punkt 4.2).

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

U dzieci powyżej 5.-6. miesiąca życia, profil farmakokinetyczny zydowudyny jest podobny do tego występującego u dorosłych. Zydowudyna jest dobrze wchłaniana z jelita we wszystkich zakresach dawek stosowanych u dzieci i dorosłych, a biodostępność wynosiła 60-74% z wartością średnią 65%. Po podaniu dawki 120 mg zydowudyny (w postaci roztworu)/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i 180 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała C<sub>ssmax</sub> wynosiło odpowiednio 4,45 μM (1,19 μg/ml) i 7,7 μM (2,06 μg/ml). Podawanie u dzieci dawki 180 mg/m<sup>2</sup> cztery razy na dobę powodowało podobne narażenie układowe (24 godz. AUC 40,0 h μM lub 10,7 h μg/ml) jak dawki 200 mg u dorosłych sześć razy na dobę (40,7 h μM lub 10,9 h μg/ml).

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

Farmakokinetyka lamiwudyny u dzieci zasadniczo jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Jednak całkowita biodostępność (około 55%-65%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ponadto wartości klirensu ogólnoustrojowego były większe u dzieci młodszych i zmniejszały się z wiekiem, osiągając u dzieci w wieku 12 lat wartości takie, jak u dorosłych. Z powodu tych różnic zalecana dawka lamiwudyny u dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia, o masie ciała mniejszej niż 30 kg wynosi 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawka ta zapewnia osiągnięcie średniej wartości AUC<sub>0-12</sub> w przedziale od 3800 do 5300 ng·h/ml. Ostatnio uzyskane dane wskazują, że ekspozycja u dzieci w wieku < 6 lat może być zmniejszona o około 30% w porównaniu do innych grup wiekowych. Są oczekiwane dalsze dane odnoszące się do tego zagadnienia. Obecnie dostępne dane nie wskazują na to, że lamiwudyna jest mniej skuteczna w tej grupie wiekowej.

#### Farmakokinetyka w ciąży

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

#### Mutagenność i rakotwórczość

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydów, hamują replikację DNA komórkowego, w badaniach *in vitro*

na komórkach ssaków, np. chłoniaka mysiego.

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

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

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego skojarzenia lamiwudyny z zydowudyną.

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

W badaniach rakotwórczości zydowudyny podawanej doustnie myszom i szczurom obserwowano występowanie późnych nowotworów nabłonkowych pochwy. Przeprowadzane następnie wewnątrzpochwowe badania rakotwórczości potwierdziły hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałej ekspozycji nabłonka pochwy gryzoni na wysokie stężenia niezmetylizowanej zydowudyny w moczu. Nie stwierdzono innych nowotworów związanych z działaniem zydowudyny niezależnie od płci i gatunku.

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

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

Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, jednakże dane te wskazują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem rakotwórczości u ludzi.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian

### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tekturowe pudełka zawierające nieprzezroczyste blistry z polichlorku winylu/folii aluminiowej.  
Tekturowe pudełka zawierające białą butelkę z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/98/058/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 marca 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 luty 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO.**

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

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO.**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

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

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane  
lamiwudyna/zydowudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

Każda tabletka powlekana zawiera:  
lamiwudyna 150 mg  
zydowudyna 300 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych  
Tabletki z kreską dzielącą

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/98/058/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

combivir

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane  
lamiwudyna/zydowudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

Każda tabletka powlekana zawiera:  
lamiwudyna 150 mg  
zydowudyna 300 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych  
Tabletki z kreską dzielącą

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/98/058/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Combivir 150 mg/300 mg tabletki powlekane  
lamiwudyna/zydowudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych  
Tabletki z kreską dzielącą

**5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/98/058/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

combivir

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Combivir 150 mg/300 mg tabletki  
lamiwudyna/zydowudyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

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

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

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

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

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

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

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Combivir

##### Kiedy nie stosować leku Combivir

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

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

##### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Combivir

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

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowała **choroba wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Combivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli u pacjenta występuje **choroba nerek**,
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet).

**Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. Więcej informacji patrz punkt 4.

### Zwracanie uwagi na ważne objawy

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

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

### Combivir a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie** lub ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

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

### Następujących leków nie należy stosować z lekiem Combivir:

- inne produkty lecznicze zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV lub wirusowego zapalenia wątroby typu B**,
- emtrycytabina, stosowana w leczeniu **zakażenia HIV**,
- stawudyna, stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**,
- rybawiryna lub iniekcje gancyklowiru, stosowane w leczeniu **zakażeń wirusowych**,
- duże dawki **ko-trymoksazolu**, stosowanego jako antybiotyk,
- kladrybina, stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.

**Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.**

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

Są to:

- walproinian sodu, stosowany w leczeniu **padaczki**,
- interferon, stosowany w leczeniu **zakażeń wirusowych**,
- pirymetamina, stosowana w leczeniu **malariai** i innych zarażeń pasożytniczych,
- dapson, stosowany w zapobieganiu **zapaleniu płuc** i w leczeniu zakażeń skóry,
- flukonazol lub flucytozyna, stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**, takich jak **drożdżycy**,
- pentamidyna lub atowakwon, stosowane w leczeniu zarażeń pasożytniczych, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często nazywane PCP),
- amfoterycyna lub ko-trymoksazol, stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych i grzybiczych**,
- probenecyd, stosowany w leczeniu **dny** oraz podobnych schorzeń i stosowany jednocześnie z niektórymi antybiotykami, w celu zwiększenia ich efektywności,
- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**,

- winkrystyna, winblastyna lub doksorubicyna, stosowane w leczeniu **nowotworów**.  
**Należy poinformować lekarza prowadzącego** jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

#### **Niektóre leki oddziałują z lekiem Combivir.**

Należą do nich:

- **klarytromycyna**, antybiotyk.  
Jeśli pacjent stosuje klarytromycynę, powinien przyjmować jej dawkę co najmniej 2 godziny przed zażyciem lub po zażyciu leku Combivir.
- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**.  
Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**. Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Combivir.
- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające **sorbitol lub inne alkohole cukrowe** (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale.  
Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce**.

#### **Ciąża**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń, dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowania leku Combivir podczas ciąży.

Combivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Combivir w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

#### **Karmienie piersią**

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Combivir może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

#### **Combivir zawiera sól**

- Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak stosować lek Combivir**

**Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.** W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

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

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

### **Stały kontakt z lekarzem prowadzącym**

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

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

### **Jakie dawki należy stosować**

#### **Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg**

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

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

#### **Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg**

Zwykle stosowaną początkową dawką leku Combivir jest pół (½) tabletki rano i cała tabletka wieczorem.

#### **Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg**

Zwykle stosowaną początkową dawką leku Combivir jest pół (½) tabletki rano i pół (½) tabletki wieczorem.

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

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Combivir**

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

### **Pominięcie zastosowania leku Combivir**

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Leczenie lekiem Combivir często powoduje utratę tkanki tłuszczowej w obrębie nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Utrata tkanki tłuszczowej nie jest w pełni odwracalna po odstawieniu zydowudyny. Lekarz powinien obserwować pacjenta w celu wykrycia lipoatrofii. W razie zaobserwowania jakiegokolwiek utraty tkanki tłuszczowej w obrębie nóg, ramion lub twarzy, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli wystąpią takie objawy, Combivir należy odstawić i zastosować inne leczenie zakażenia HIV.

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

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

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

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

### **Bardzo częste działania niepożądane**

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

- ból głowy,
- nudności.

### **Częste działania niepożądane**

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

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

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

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

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

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

- uczucie duszności,
- wiatry (*wzdęcia*),
- świąd,
- osłabienie mięśni.

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

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

### **Rzadkie działania niepożądane**

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

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną trudności w połykaniu lub oddychaniu,

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

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

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

### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

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

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

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

### **Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane**

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

### **Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV**

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

### **Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia**

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

Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu stosowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania leku Combivir:

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

### **Kwasica mleczanowa to rzadkie, ale ciężkie działanie niepożądane**

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Combivir rozwija się stan zwany kwasicą mleczanową wraz z powiększeniem wątroby.

Kwasica mleczanowa spowodowana jest nagromadzeniem kwasu mlekowego w organizmie.

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

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

### **Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:**

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

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

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

### **Mogą wystąpić schorzenia kości**

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

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

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

### **Objawy, martwicy kości obejmują:**

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

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

**Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

### **Inne objawy mogące ujawnić się w wynikach badań**

Skojarzone leczenie przeciw HIV może również powodować:

- zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi, co rzadko może prowadzić do kwasicy mleczanowej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Combivir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Combivir

Substancjami czynnymi leku są lamiwudyna i zydowudyna. Ponadto lek zawiera

- *Rdzeń tabletki*: celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa (bezglutenowa), magnezu stearynian, krzemionka koloidalna.
- *Otoczka tabletki*: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol 400, polisorbat 80.

### Jak wygląda lek Combivir i co zawiera opakowanie

Combivir tabletki powlekane są dostępne w tekturowych pudełkach zawierających blistry lub butelki z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych. Tabletki są białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki, z kreską dzielącą, z wytłoczeniem GXFC3 po obu stronach.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Wytwórca

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

#### Podmiot odpowiedzialny

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

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

**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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>