

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 150/300 mg tableta obsahuje 0,945 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až sivobiele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou a s označením "GXFC3" na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Combivir je indikovaný v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Combivir možno užívať s jedlom alebo nalačno.

Aby sa zaistilo podanie celej dávky, najlepšie je tabletu(y) prehltnúť bez drvenia. Pacienti, ktorí tablety nedokážu prehltnúť, môžu tablety rozdrviť a pridať do malého množstva polotuhého jedla alebo tekutiny, ktoré sa má celé ihneď skonzumovať (pozri časť 5.2).

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg

Odporúčaná dávka Combiviru je jedna tableta dvakrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou od 21 kg do 30 kg

Odporúčaná perorálna dávka Combiviru je jedna polovica tablety užívaná ráno a jedna celá tableta užívaná večer.

Deti s telesnou hmotnosťou od 14 kg do 21 kg

Odporúčaná perorálna dávka Combiviru je jedna polovica tablety užívaná dvakrát denne.

Dávkovacia schéma pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 14-30 kg je založená hlavne na farmakokinetickom modelovaní a podporujú ju údaje z klinických štúdií využívajúcich lamivudín a zidovudín ako jednotlivé zložky. Môže dôjsť k farmakokinetickej nadmernej expozícii zidovudínu,

a preto je u týchto pacientov potrebné dôkladné bezpečnostné monitorovanie. Ak sa u pacientov s telesnou hmotnosťou 21-30 kg objaví gastrointestinálna intolerancia, za účelom zlepšenia znášanlivosti je možné uplatniť alternatívnu dávkovaciu schému s jednou polovicou tablety užívanou trikrát denne.

Tablety Combiviru sa nemajú používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg, pretože dávky nie je možné upraviť vzhľadom k telesnej hmotnosti dieťaťa. Títo pacienti majú užívať lamivudín a zidovudín vo forme jednotlivých liekov podľa predpísaných dávkovacích odporúčaní pre tieto lieky. Pre týchto pacientov a pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať tablety, sú k dispozícii perorálne roztoky lamivudínu a zidovudínu.

Pre prípady ukončenia podávania alebo zníženia dávkovania jedného z liečiv Combiviru sú k dispozícii prípravky obsahujúce samostatné liečivá lamivudín a zidovudín vo forme tabliet/kapsúl a perorálneho roztoku.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú kvôli zníženému klírensu zvýšené koncentrácie lamivudínu a zidovudínu (pozri časť 4.4). Kvôli novej potrebe úpravy dávkovania sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) odporúča podávať prípravky lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje u pacientov s cirhózou pečene svedčia o tom, že v dôsledku zníženej glukuronidácie môže u pacientov s poruchou funkcie pečene dochádzať ku kumulácii zidovudínu. Údaje získané u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená dysfunkciou pečene. V prípade potreby úpravy dávkovania zidovudínu sa však u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene odporúča podávať prípravky lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Úprava dávkovania u pacientov s hematologickými nežiaducimi účinkami

V prípade poklesu hemoglobínu pod 9 g/dl (5,9 mmol/l) alebo pri poklese počtu neutrofilov pod $1,0 \times 10^9/l$ môže byť potrebná úprava dávkovania zidovudínu (pozri časti 4.3 a 4.4). Vzhľadom na to, že nie je možné upraviť dávkovanie Combiviru, je potrebné podávať lamivudín a zidovudín jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Dávkovanie u starších osôb

Špecifické údaje nie sú k dispozícii, v tejto vekovej skupine je však potrebná opatrnosť vzhľadom na vekom podmienený pokles renálnych funkcií a zmenené hematologické parametre.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Zidovudín je kontraindikovaný u pacientov s abnormálne nízkym počtom neutrofilov ($<0,75 \times 10^9/l$) alebo s abnormálne nízkou hladinou hemoglobínu ($<7,5$ g/dl čiže 4,65 mmol/l). U týchto pacientov je preto Combivir kontraindikovaný (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V tejto časti sú uvedené špeciálne upozornenia týkajúce sa lamivudínu aj zidovudínu. Na ich kombináciu v Combivire sa nevzťahujú žiadne ďalšie upozornenia.

V prípadoch potreby úpravy dávkovania sa odporúča podávať prípravky lamivudínu a zidovudínu jednotlivo (pozri časť 4.2). V týchto prípadoch sa lekári majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Súčasnému používaniu stavudínu so zidovudínom sa má zabrániť (pozri časť 4.5).

Oportúnne infekcie

U pacientov liečených Combivirom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti v liečení HIV infekcie.

Hematologické nežiaduce účinky

U pacientov liečených zidovudínom možno očakávať vznik anémie, neutropénie a leukopénie (zvyčajne sekundárna k neutropénii). Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú častejšie pri vyšších dávkach zidovudínu (1200–1500 mg/deň) a u pacientov s poškodením kostnej drene už pred liečbou, liečených predovšetkým v pokročilom štádiu HIV infekcie. Z tohto dôvodu je u pacientov liečených Combivirom potrebné starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.3). Uvedené hematologické zmeny zvyčajne nie sú pozorované skôr ako po štyroch až šiestich týždňoch terapie. U pacientov v pokročilom štádiu ochorenia sa všeobecne odporúča vyšetrovať krvný obraz minimálne v 14-dňových intervaloch počas prvých 3 mesiacov liečby a následne v jednomesačných intervaloch.

U pacientov vo včasnej fáze HIV infekcie sú hematologické nežiaduce účinky málo časté. V závislosti od celkového stavu pacienta môžu byť vyšetrenia krvného obrazu menej časté, napríklad raz za 1-3 mesiace. Pri vzniku ťažkej anémie alebo myelosupresie v dôsledku liečby Combivirom alebo u pacientov s existujúcim poškodením kostnej drene, ako napr. hemoglobín <9 g/dl (5,59 mmol/l) alebo počet neutrofilov <1,0 x 10⁹/l, môže byť potrebná úprava dávkovania zidovudínu (pozri časť 4.2). Vzhľadom na to, že nie je možné upraviť dávkovanie Combiviru, je potrebné podávať prípravky zidovudínu a lamivudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Pankreatitída

U pacientov liečených lamivudínom a zidovudínom sú zriedkavo popísané prípady pankreatitídy, nie je však jasné, či tieto prípady boli spôsobené podávaním lamivudínu alebo základnou HIV infekciou. Pri vzniku klinických znakov, príznakov alebo laboratórnych abnormalít svedčiacich o pankreatitíde je potrebné podávanie Combiviru ihneď prerušiť.

Laktátová acidóza

Pri používaní zidovudínu bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene. Skoré príznaky (symptomatická hyperlaktatémia) zahŕňajú neškodné príznaky súvisiace s trávením (nauzea, vracanie a bolesť brucha), nešpecifickú malátnosť, nechutenstvo, úbytok telesnej hmotnosti, respiračné príznaky (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické príznaky (vrátane motorickej slabosti).

Laktátová acidóza má vysokú úmrtnosť a môže byť spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek.

Laktátová acidóza sa spravidla objavila po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Liečba zidovudínom sa má ukončiť, ak sa zistí symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz.

Je potrebná obozretnosť, keď sa zidovudín podáva akémukoľvek pacientovi (najmä obézny ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo s inými známymi rizikovými faktormi vzniku ochorenia pečene a steatózy pečene (zahŕňajúcimi užívanie niektorých liekov a pitie alkoholu). Pacienti, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C a liečení alfa-interferónom a ribavirínom, môžu byť vystavení osobitnému riziku.

Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii in utero

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Lipoatrofia

Liečba zidovudínom sa spájala s úbytkom podkožného tuku, ktorý súvisel s mitochondriálnou toxicitou. Výskyt a závažnosť lipoatrofie súvisia s kumulatívnou expozíciou. Tento úbytok tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale, nemusí byť reverzibilný po prechode na režim liečby bez zidovudínu. Počas liečby zidovudínom a liekmi obsahujúcimi zidovudín (Combivir a Trizivir) treba pacientov pravidelne vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie. Ak existuje podozrenie na vznik lipoatrofie, má sa prejsť na liečbu alternatívnym režimom.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Ochorenie pečene

Ak sa lamivudín používa súčasne na liečbu HIV a vírusu hepatitídy B (HBV), ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe infekcie hepatitídou B sú k dispozícii v SPC pre Zeffix.

Bezpečnosť a účinnosť zidovudínu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ak je u pacientov súčasne infikovaných HBV liečba Combivirom prerušená, odporúča sa periodické monitorovanie pečňových testov a markerov na replikáciu vírusu HBV počas 4 mesiacov, pretože vysadenie liečby lamivudínom môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy.

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C

Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.5).

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Combivir sa nemá užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín.

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Podávanie osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Combivir, sa môže vyskytnúť 1,6- až 3,3-krát vyššia expozícia lamivudínu (AUC) ako u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré porovnávajú Combivir s jednotlivými liečivami u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí dostávali upravenú dávku lamivudínu. V pôvodných registračných skúšaniach s lamivudínom v kombinácii so zidovudínom boli vyššie expozície lamivudínu spojené s vyššou mierou hematologických toxicít (neutropénia a anémia), aj keď k vysadeniu pre neutropéniu alebo anémiu došlo u < 1 % pacientov. Môžu sa vyskytnúť ďalšie nežiaduce udalosti spojené s lamivudínom (ako sú poruchy gastrointestinálneho traktu a pečene).

Pacienti s ustáleným klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Combivir, majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich udalostí spojených s lamivudínom, najmä z hľadiska hematologických toxicít. Ak sa objaví nová alebo sa zhorší existujúca neutropénia alebo anémia, je indikovaná úprava dávky lamivudínu, podľa informácií o dávkovaní lamivudínu, ktorá sa nedá dosiahnuť s Combivirom. Combivir sa má vysadiť a na vytvorenie liečebného režimu sa majú použiť jednotlivé liečivá.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Combivir obsahuje lamivudín a zidovudín, a preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto látkach jednotlivo relevantné pre Combivir. Klinické štúdie preukázali, že medzi lamivudínom a zidovudínom nie sú žiadne klinicky významné interakcie.

Zidovudín je metabolizovaný hlavne UGT enzýmami; súbežné podanie induktorov alebo inhibítorov UGT enzýmov môže pozmeniť expozíciu zidovudínu. Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované transportérmi organických katiónov (*organic cation transporters* - OCT); súbežné podanie lamivudínu s inhibítormi OCT alebo s nefrotoxicými liekmi môže zvýšiť expozíciu lamivudínu.

Lamivudín a zidovudín nie sú vo významnej miere metabolizované enzýmami cytochrómu P₄₅₀ (akými sú CYP 3A4, CYP 2C9 alebo CYP 2D6), ani neinhibujú či neindukujú tento enzymatický systém. Preto jestvuje malý potenciál interakcií s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy, nenukleozidmi a inými liekmi metabolizovanými hlavnými enzýmami cytochrómu P₄₅₀.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Ďalej uvedený zoznam sa nemá považovať za úplný, ale reprezentuje sledované liekové skupiny.

Lieky podľa terapeutickej oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
Didanozín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín /zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Kombinácia sa neodporúča.
Stavudín/zidovudín	Antagonizmus anti-HIV aktivity <i>in vitro</i> medzi stavudínom a zidovudínom môže viesť k zníženej účinnosti oboch liečiv.	
PROTIINFEKČNÉ LIEKY		
Atovakvón/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy.
Atovakvón/zidovudín (750 mg dvakrát denne s jedlom/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑33% Atovakvón AUC ↔	
Klaritromycín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Oddelené podávanie Combiviru a klaritromycínu s minimálne 2-hodinovým časovým odstupom.
Klaritromycín/zidovudín (500 mg dvakrát denne/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických kationov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Combiviru, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Keď je nutné súbežné podávanie kotrimoxazolu,

Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	pacienti majú byť klinicky monitorovaní. Vysoké dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy sa nesledovali a má sa im vyhnúť.
ANTIMYKOTIKÁ		
Flukonazol/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Flukonazol/zidovudín (400 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑74% (inhibícia UGT)	
ANTIBIOTIKÁ		
Rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Rifampicín/zidovudín (600 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↓48% (indukcia UGT)	
ANTIKONVULZÍVA		
Fenobarbital/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Fenobarbital/zidovudín	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie zidovudínu prostredníctvom UGT indukcie.	
Fenytoín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Sledujte koncentrácie fenytoínu.
Fenytoín/zidovudín	Fenytoín AUC ↑↓	
Kyselina valproová/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Kyselina valproová /zidovudín (250 mg alebo 500 mg trikrát denne/100 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑80% (inhibícia UGT)	
ANTIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY HISTAMINOVÝCH H1 RECEPTOROV)		
Ranitidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Ranitidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických kationov.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ranitidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Cimetidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Cimetidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických kationov.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Cimetidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
CYTOTOXIKÁ		

Kladribín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Lamivudín inhibuje <i>in vitro</i> intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).
OPIOIDY		
Metadón/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8). Úprava dávkovania metadónu u väčšiny pacientov je nepravdepodobná; príležitostne sa môže vyžadovať retirácia metadónu.
Metadón/zidovudín (30 až 90 mg jedenkrát denne/200 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↑43% Metadón AUC ↔	
URIKOZURIKÁ		
Probenecid/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Probenecid/zidovudín (500 mg štyrikrát denne/2 mg/kg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑106% (inhibícia UGT)	
RÔZNE		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Combiviru s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

Skratky: ↑ = zvýšenie; ↓ = zníženie; ↔ = žiadna významná zmena; AUC = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia; CL/F = zdanlivý perorálny klírens

Hlásená bola exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, keď bol zidovudín súčasťou terapeutického režimu používaného na liečbu HIV, aj keď presný mechanizmus ešte nie je objasnený. Súbežné použitie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.4).

Má sa zväžiť nahradenie zidovudínu v kombinovanom ART režime, ak už bol tento nasadený. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

Súbežná, predovšetkým akútna liečba potenciálne nefrotoxicky alebo myelosupresívne pôsobiacimi látkami (napr. systémovo podávaný pentamidín, dapson, pyrimetamín, kotrimoxazol, amfotericín, flucytozín, ganciklovir, interferón, vinkristín, vinblastín a doxorubicín) môže tiež zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín. Ak je súbežná liečba Combivirom a niektorým z uvedených liečiv nevyhnutná, treba venovať zvýšenú pozornosť sledovaniu funkcie obličiek a hematologických parametrov a v prípade potreby sa má znížiť dávkovanie jedného alebo viacerých liečiv. Obmedzené údaje z klinických štúdií nepreukázali významne zvýšené riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín pri súbežnom podávaní profylaktických dávok kotrimoxazolu (pozri hore uvedené informácie o interakcii týkajúcej sa lamivudínu a kotrimoxazolu), pentamidínu vo forme aerosólu, pyrimetamínu a acykloviru.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecne, pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liekov na liečbu HIV-infekcie u tehotných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu infekcie HIV na novorodenca, mali by sa zväžiť údaje získané u zvierat a ako aj klinické skúsenosti u tehotných žien. V tomto prípade, použitie zidovudínu u tehotných žien s následnou liečbou u novorodencov, preukázalo zníženie miery prenosu HIV z matky na plod. Veľké množstvo údajov u gravidných žien užívajúcich lamivudín alebo zidovudín nepoukazuje na malformačnú toxicitu (viac ako 3 000 ukončených gravidít, pri každej z nich došlo k expozícii liečivu v prvom trimestri, z ktorých viac než 2 000 ukončených gravidít zahŕňalo expozíciu tak lamivudínu, ako aj zidovudínu). Na základe uvedeného veľkého množstva údajov je riziko malformácie u ľudí nepravdepodobné.

Liečivá Combiviru môžu inhibovať bunkovú replikáciu DNA, zidovudín sa prejavil ako transplacentárny karcinogén v jednej štúdii na zvieratách (pozri časť 5.3). Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

U pacientok súčasne infikovaných vírusom hepatitídy, ktoré sú liečené liekom obsahujúcim lamivudín, akým je Combivir, a ktoré následne otehotnejú, sa má zohľadniť možnosť recidívy hepatitídy po prerušení liečby lamivudínom.

Mitochondriálna dysfunkcia: *in vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Lamivudín a zidovudín sa vylučujú do materského mlieka v podobných koncentráciách, aké boli zistené v sére.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti abakaviru a lamivudínu, keď sa podávajú deťom mladším ako tri mesiace.

Po podaní jednorazovej dávky 200 mg zidovudínu HIV infikovaným ženám bola priemerná koncentrácia zidovudínu v ľudskom mlieku a v sére podobná.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

V štúdiách na samcoch a samiciach potkanov sa ani u zidovudínu, ani u lamivudínu nepreukázalo, že by narušovali fertilitu. K dispozícii nie sú údaje o ich vplyve na fertilitu žien. Nepreukázalo sa, že by zidovudín u mužov ovplyvňoval počet, morfológiu či motilitu spermií.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie počas liečby HIV infekcie boli popísané pri podávaní lamivudínu a zidovudínu jednotlivo aj v kombinácii. Pre mnohé z týchto účinkov nie je jasné, či súvisia s lamivudínom, zidovudínom alebo širokým okruhom liekov používaných v liečbe HIV ochorenia, alebo či sú dôsledkom základného chorobného procesu.

Vzhľadom na to, že Combivir obsahuje lamivudín a zidovudín, možno očakávať typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s jednotlivými zložkami. Aditívna toxicita spojená so súčasným podávaním oboch liečiv nebola dokázaná.

Pri používaní zidovudínu boli hlásené prípady laktátovej acidózy, niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Liečba zidovudínom sa spájala s úbytkom podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale. Pacientov liečených Combivirom treba často vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie a pýtať sa ich na tieto prejavy. Keď sa zistí ich vznik, v liečbe Combivirom sa nemá pokračovať (pozri časť 4.4).

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Lamivudín

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za prinajmenej súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa telesného systému, triedy orgánu a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté : Neutropénia a anémia (obe ojedinele ťažké), trombocytopénia
Veľmi zriedkavé: Aplázia len buniek červenej krvnej zložky

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, nespavosť

Veľmi zriedkavé: Periférna neuropatia (alebo parestézia)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Kašeľ, nosové príznaky

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea, dávenie, bolesti brucha alebo kŕče, hnačka

Zriedkavé: Pankreatitída, vzostup sérových amyláz

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Prechodný vzostup pečeňových enzýmov (AST, ALT)

Zriedkavé: Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Ekzantém, vypadávanie vlasov

Zriedkavé: angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Artralgia, poruchy svalov

Zriedkavé: Rabdomyolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Únava, malátnosť, horúčka.

Zidovudín

Profil nežiaducich reakcií sa zdá byť podobný pre dospelých aj deti. Najzávažnejšie nežiaduce účinky zahŕňajú anémiu (ktorá môže vyžadovať transfúziu), neutropéniu a leukopéniu. Ich výskyt je častejší pri užívaní vyšších dávok (1200-1500 mg denne), u pacientov s pokročilou HIV infekciou (obzvlášť v prípadoch poškodenia kostnej drene už pred liečbou) a hlavne u pacientov s počtom CD4 buniek $<100/\text{mm}^3$ (pozri časť 4.4).

Výskyt neutropénie bol zvýšený aj u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby zidovudínom nízky počet neutrofilov, nízke hladiny hemoglobínu a nízke hladiny vitamínu B₁₂ v sére.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za možno súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa telesného systému, orgánu a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: Anémia, neutropénia a leukopénia

Menej časté: Trombocytopénia a pancytopénia (s hypopláziou drene)
Zriedkavé: Aplázia len buniek červenej krvnej zložky
Veľmi zriedkavé: Aplastická anémia

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: Laktátová acidóza pri neprítomnosti hypoxémie, anorexia

Psychické poruchy

Zriedkavé: Úzkosť a depresia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Časté: Závrat

Zriedkavé: Nespavosť, parestézia, somnolencia, strata mentálnej ostrosti, krčče

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Kardiomyopatia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe

Zriedkavé: Kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Nauzea

Časté: Dávenie, bolesti brucha a hnačka

Menej časté: Flatulencia

Zriedkavé: Pigmentácia ústnej sliznice, poruchy vnímania chuti a dyspepsia. Pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Vzostupy krvných hladín pečeňových enzýmov a bilirubínu

Zriedkavé: Poruchy pečene ako je ťažká hepatomegália so steatózou

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Ekzantém a pruritus

Zriedkavé: Pigmentácia nechtov a kože, urtikária a potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Myalgia

Menej časté: Myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Časté močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Malátnosť

Menej časté: Horúčka, generalizovaná bolesť a asténia

Zriedkavé: Triašky, bolesti na hrudníku a príznaky podobné chrípke

Dostupné údaje z placebom kontrolovaných a otvorených štúdií ukazujú, že incidencia nauzey a iných často hlásených klinicky nežiaducich účinkov počas obdobia prvých týždňov liečby zidovudínom stále klesajú.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním Combivirom existujú len obmedzené skúsenosti. Neidentifikovali sa žiadne špecifické symptómy alebo znaky po akútnom predávkovaní zidovudínom alebo lamivudínom okrem tých, ktoré boli spomenuté v nežiaducich účinkoch.

V prípade predávkovania je potrebné pacientov sledovať z hľadiska vzniku toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Lamivudín je dialyzovateľný, a preto možno v liečbe predávkovania použiť kontinuálnu hemodialýzu, príslušné klinické štúdie však neboli vykonané. Účinnosť hemodialýzy a peritoneálnej dialýzy na elimináciu zidovudínu je obmedzená, ale obe metódy zvyšujú elimináciu glukuronidového metabolitu. Ďalšie podrobnosti sú uvedené v jednotlivých informáciách pre predpisovanie zidovudínu a lamivudínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Kombinované antivirotiká na liečbu HIV infekcie, ATC kód: J05AR01

Lamivudín a zidovudín sú nukleozidové analógy, ktoré sú účinné proti HIV. Lamivudín je okrem toho účinný proti vírusu hepatitídy B (HBV). Obe liečivá sú intracelulárne metabolizované na aktívnu látku, t.j. lamivudín 5'-trifosfát (TP) a zidovudín 5'-TP. Hlavným mechanizmom ich účinku je pôsobenie ako terminátora reťazca pri reverznej transkripcii vírusu. Lamivudín-TP a zidovudín-TP má selektívnu inhibičnú aktivitu voči replikácii HIV-1 a HIV-2 *in vitro*, lamivudín je tiež účinný proti klinicky izolovanému HIV, ktorý je rezistentný na zidovudín. V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín a nevirapín). V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri zidovudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín a interferón-alfa).

HIV-1 rezistencia na lamivudín zahŕňa vývoj aminoacidovej zmeny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej reverznej transkriptázy (RT). Táto zmena vzniká *in vitro* a aj u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 liečeným antiretrovírusovou terapiou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V prejavujú značne redukovanú citlivosť na lamivudín a ukazujú zmenšenú replikačnú schopnosť *in vitro*. *In vitro* štúdie naznačujú, že vírusové izoláty rezistentné na zidovudín sa môžu stať citlivými na zidovudín, ak súčasne získajú rezistenciu na lamivudín. Klinická relevancia týchto zistení však zostáva nie dobre definovaná.

Údaje *in vitro* poukazujú na to, že pokračovanie v antiretrovírusovej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne kvôli narušenej replikačnej schopnosti vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený. Dostupné klinické údaje sú v skutočnosti veľmi obmedzené a v praxi vylučujú vyvodenie akéhokoľvek spoľahlivého záveru. V každom prípade sa má pred udržiavacou liečbou lamivudínom vždy uprednostniť nasadenie citlivých nukleozidových analógov inhibítora reverznej transkriptázy (NRTIs). O udržiavacej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku mutácie M184V sa má preto uvažovať len v prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne iné účinné NRTIs.

Skrížená rezistencia vyvolaná M184V RT je obmedzená v rámci antiretrovírusových látok z triedy nukleozidových inhibítorov. Zidovudín a stavudín si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín. Abakavir si uchováva svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín, ktorý prechováva len mutáciu M184V. Mutant M184V RT ukazuje menej ako 4-násobné zníženie citlivosti na didanozín; klinický význam týchto zistení nie je známy. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je štandardizované a výsledky sa môžu líšiť v závislosti od metodologických faktorov.

Lamivudín preukazuje nízku cytotoxicitu na periférne krvné lymfocyty, na lymfocytové a monocytomakrofágové bunkové línie a na množstvo dreňových progenitorových buniek *in vitro*. Rezistencia na tymidínové analógy (z ktorých jedným je zidovudín) je dobre charakterizovaná a vyvolaná postupnou kumuláciou až šiestich špecifických mutácií v HIV reverznej transkriptáze v kodónoch 41, 67, 70, 210, 215 a 219. Vírusy získajú fenotypovú rezistenciu na tymidínové analógy prostredníctvom kombinácie mutácií v kodónoch 41 a 215 alebo kumuláciou najmenej štyroch zo šiestich mutácií. Mutácie týchto tymidínových analógov samotné nespôsobujú vysoko-úrovňovú skríženú rezistenciu na ktorýkoľvek z ostatných nukleozidov a umožňujú následné použitie ktoréhokoľvek z ostatných osvedčených inhibítorov reverznej transkriptázy.

Dve schémy mutácií rezistencie na viaceré liečivá, prvý je charakterizovaný mutáciami v HIV reverznej transkriptáze v kodónoch 62, 75, 77, 116 a 151 a druhý zahŕňa mutáciu T69S a 6 párov báz umiestnených v tom istom mieste, majú za následok fenotypovú rezistenciu na AZT ako aj na ostatné osvedčené NRTIs. Ktorákoľvek z týchto dvoch schém mutácií multinukleozidovej rezistencie vážne obmedzuje budúce terapeutické možnosti.

Klinické skúsenosti

Klinické štúdie ukázali, že lamivudín v kombinácii so zidovudínom redukuje vírusovú záťaž HIV-1 a zvyšuje počet CD4 buniek. Konečné klinické údaje ukazujú, že výsledkom liečby lamivudínom v kombinácii so zidovudínom je významné zníženie rizika progresie ochorenia a smrti.

Lamivudín a zidovudín boli značne používané ako komponenty antiretrovírusovej kombinovanej liečby s inými antiretrovírusovými látkami tej istej triedy (NRTIs) alebo odlišných tried (PIs, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy).

Viacleková antiretrovírusová terapia obsahujúca lamivudín sa ukázala byť účinnou u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, ako aj u pacientov, u ktorých boli prítomné vírusy obsahujúce mutácie M184V.

Klinické štúdie dokázali, že kombinácia lamivudín a zidovudín oddialuje objavenie sa izolátov rezistentných na zidovudín u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. K oddialeniu v nástupe mutácií, ktoré vyvolávajú rezistenciu na zidovudín a stavudín (mutácie tymidínových analógov; TAMs) došlo aj u jedincov, ktorí užívali lamivudín a zidovudín s ďalšími súčasnými antiretrovírusovými liečbami alebo bez nich, a u ktorých už bol prítomný zmutovaný vírus M184V.

Vzťah medzi *in vitro* citlivosťou HIV voči lamivudínu a zidovudínu a klinickou odpoveďou na liečbu obsahujúcu lamivudín/zidovudín sa stále skúma.

Lamivudín v dávke 100 mg jedenkrát denne bol taktiež účinný v liečbe dospelých pacientov s chronickou infekciou HBV (podrobnosti klinických štúdií pozri informácie pre predpisovanie lieku Zeffix). V liečbe infekcie HIV sa však ako účinná ukázala len denná dávka 300 mg lamivudínu (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami).

Lamivudín nebol špecificky skúmaný u pacientov s HIV súčasne infikovaných vírusom HBV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lamivudín aj zidovudín sa z tráviaceho traktu dobre vstrebávajú. Biologická dostupnosť pri perorálnom podaní u dospelých je obvykle u lamivudínu 80-85% a u zidovudínu 60-70%.

Bioekvivalenčná štúdia porovnávala Combivir so súčasne užívanými samostatnými tabletami so 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu. Skúmal sa tiež vplyv potravy na rýchlosť a rozsah absorpcie. Bolo dokázané, že pri podaní nalačno je Combivir bioekvivalentný so súčasne užitými samostatnými tabletami so 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu.

Po podaní jednotlivej dávky Combiviru zdravým dobrovoľníkom bola hodnota priemerného (CV) C_{max} lamivudínu 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) a zidovudínu 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) a zodpovedajúce hodnoty AUC boli u lamivudínu 6,1 $\mu\text{g.h/ml}$ (20%) a u zidovudínu 2,4 $\mu\text{g.h/ml}$ (29%). Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej hladiny t_{max} (rozsah) bol u lamivudínu 0,75 (0,50-2,00) hodín a u zidovudínu 0,5 (0,25-2,00) hodín. Rozsah (AUC_{∞}) vstrebávania a vypočítaný polčas lamivudínu a zidovudínu po podaní Combiviru súčasne s potravou boli podobné ako pri podaní nalačno, aj keď došlo k spomaleniu rýchlosti (C_{max} , t_{max}) vstrebávania. Na základe týchto údajov možno Combivir podávať nalačno alebo s potravou.

Podanie rozdrvených tabliet s malým množstvom polotuhého jedla alebo tekutiny zrejme neovplyvní farmaceutickú kvalitu, a preto pravdepodobne nezmení klinický účinok. Toto konštatovanie vychádza z fyzikálno-chemických a farmakokinetických údajov za predpokladu, že pacient rozdrví a prenesie 100% tablety a ihneď ju požije.

Distribúcia

Pri intravenóznom podaní lamivudínu a zidovudínu bol priemerný distribučný objem jednotlivých látok 1,3 a 1,6 l/kg. V terapeutickom rozsahu dávkovania lamivudínu je jeho farmakokinetika lineárna a väzba na plazmatický albumín obmedzená (<36% sérového albumínu *in vitro*). Väzba zidovudínu na plazmatické bielkoviny je 34 až 38%. Interakcie vznikajúce kompetíciou o väzbové miesta nie sú pri Combivire pravdepodobné.

Údaje svedčia o prieniku lamivudínu a zidovudínu do centrálnej nervovej sústavy (CNS) a mozgovomiechového moku (CSL). Priemerný pomer koncentrácií CSL/sérum 2-4 hodiny po perorálnom podaní bol u lamivudínu približne 0,12 a u zidovudínu 0,5. Skutočný rozsah prieniku lamivudínu do CNS a jeho vzťah k akejkoľvek klinickej účinnosti nie je známy.

Biotransformácia

Pri lamivudíne je metabolizmus len málo významný mechanizmus eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu a iných liečiv je vzhľadom na nízky metabolizmus v pečeni (5-10%) a nízku väzbu na bielkoviny malá.

Hlavným metabolitom zidovudínu v plazme a moči je 5'-glukuronid, ktorý tvorí približne 50-80% dávky vylúčenej obličkami. Po intravenóznom podaní bol ako metabolit zidovudínu zistený tiež 3'-amino-3'-deoxytymidín (AMT).

Eliminácia

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/kg/h s prevahou vylučovania obličkami (>70%) pomocou transportného systému pre organické katióny. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že pri renálnej dysfunkcii je vylučovanie lamivudínu znížené. U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 30 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Zo štúdií s intravenóznym podávaním zidovudínu vyplýva terminálny plazmatický polčas 1,1 hodina a priemerný systémový klírens 1,6 l/kg/h. Renálny klírens sa odhaduje na 0,34 l/kg/h, čo svedčí o glomerulárnej filtrácii a aktívnej tubulárnej sekrécii obličkami. U pacientov s pokročilým renálnym zlyhaním dochádza k zvýšeniu koncentrácií zidovudínu.

Farmakokinetika u detí

U detí starších ako 5-6 mesiacov je farmakokinetický profil zidovudínu podobný farmakokinetickému profilu u dospelých. Zidovudín sa z čreva dobre vstrebáva a pri všetkých veľkostiach dávky skúmaných u dospelých a detí bola biologická dostupnosť medzi 60-74% s priemerom 65%. Hladiny C_{ssmax} boli 4,45 $\mu\text{mol/l}$ (1,19 $\mu\text{g/ml}$) po dávke 120 mg zidovudínu (v roztoku)/ m^2 plochy povrchu tela a 7,7 $\mu\text{mol/l}$ (2,06 $\mu\text{g/ml}$) po 180 mg/ m^2 plochy povrchu tela. Dávka 180 mg/ m^2 podávaná štyrikrát denne u detí viedla k podobnej systémovej expozícii (24-hodinová AUC 40,0 h $\mu\text{mol/l}$ alebo 10,7 h $\mu\text{g/ml}$) ako 200 mg dávky podávané šesťkrát denne u dospelých (40,7 h $\mu\text{mol/l}$ alebo 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

U šiestich HIV-infikovaných detí vo veku od 2 do 13 rokov bola farmakokinetika zidovudínu v plazme hodnotená počas toho, ako jedinci dostávali 120 mg/ m^2 zidovudínu trikrát denne a znovu po prechode na 180 mg/ m^2 dvakrát denne. Systémové expozície (denné AUC a C_{max}) v plazme dosiahnuté po dávkovacej schéme dvakrát denne sa zdali byť rovnocenné so systémovými expozíciami dosiahnutými po rovnakej celkovej dennej dávke rozdelennej do troch jednotlivých dávok [Bergshoeff, 2004].

Vo všeobecnosti je farmakokinetika lamivudínu u pediatrických pacientov podobná dospelým. Je však redukovaná absolútna biologická dostupnosť (približne 55-65%) u pediatrických pacientov do 12 rokov. Okrem toho hodnoty systémového klírensu boli vyššie u mladších pediatrických pacientov a klesali s vekom, pričom hodnoty dospelých dosiahli vo veku okolo 12 rokov. Na základe týchto rozdielov je odporúčaná dávka lamivudínu u detí (starších ako tri mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg) 4 mg/kg dvakrát denne. Pri tejto dávke sa dosiahne priemerné AUC₀₋₁₂ v rozsahu od približne 3800 do 5300 ng h/ml. Nedávne zistenia svedčia o tom, že expozícia u detí vo veku <6 rokov môže byť znížená približne o 30% v porovnaní s inými vekovými skupinami. V súčasnosti sa očakávajú ďalšie údaje zaoberajúce sa touto záležitosťou. Údaje dostupné v súčasnosti nepoukazujú na to, že lamivudín je menej účinný v tejto vekovej skupine.

Farmakokinetika v gravidite

Farmakokinetika lamivudínu a zidovudínu bola podobná ako u žien, ktoré neboli gravidné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Klinicky významnými účinkami kombinácie lamivudínu a zidovudínu sú anémia, neutropénia a leukopénia.

Mutagenita a karcinogenita

V testoch na baktériách nebol ani lamivudín ani zidovudín mutagénny, ale v súlade s ostatnými nukleozidovými analógmi, inhibujú bunkovú DNA replikáciu v *in vitro* testoch na živočíšnych bunkách, ako napr. pri lymfómových bunkách myši.

Genotoxicita lamivudínu nebola *in vivo* pozorovaná ani pri plazmatických koncentráciách 40-50-násobne prevyšujúcich bežné klinické plazmatické hladiny. Pri opakovanom perorálnom podávaní zidovudínu boli pozorované klastogénne účinky v mikronukleovom teste pri myšiach. Vyšší počet chromozomálnych zlomov bol pozorovaný aj v periférnych lymfocytoch pacientov so získaným syndrómom imunitnej nedostatočnosti (AIDS), ktorí užívali zidovudín.

Pilotná štúdia dokázala, že zidovudín sa inkorporuje do nukleárnej DNA leukocytov dospelých, vrátane gravidných žien, ktoré užívajú zidovudín ako liečbu HIV-1 infekcie, alebo na prevenciu prenosu vírusu z matky na dieťa. Zidovudín sa inkorporoval aj do DNA leukocytov z pupočníkovej krvi dojčiat od matiek liečených zidovudínom. Štúdia transplacentárnej genotoxicity vykonaná u opíc porovnávala samostatne podávaný zidovudín s kombináciou zidovudínu a lamivudínu pri expozíciách ekvivalentných tým, ktoré sa používajú u človeka. Štúdia potvrdila, že u plodov, ktoré boli *in utero* vystavené kombinácii bola vyššia miera inkorporácie nukleozidových analógov do DNA do viacerých orgánov plodu a poskytla dôkazy o väčšom skratení telomérov ako u plodov, ktoré boli vystavené samostatnému zidovudínu. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Karcinogénny potencial kombinácie lamivudínu a zidovudínu sa neskúšal.

Pri dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach nebol zaznamenaný žiadny karcinogénny potenciál lamivudínu podávaného perorálne.

V štúdiách na karcinogenitu, kde bol zidovudín podávaný myšiam a potkanom perorálne, sa pozorovali neskoro sa objavujúce vaginálne epitelové tumory. Následná štúdia na intravaginálnu karcinogenitu potvrdila hypotézu, že vaginálne tumory sú výsledkom dlhodobého lokálneho vplyvu vysokých koncentrácií nezmetabolizovaného zidovudínu v moči na vaginálny epitel hlodavcov. Ani u jedného pohlavia alebo druhu sa vo vzťahu k zidovudínu nevyskytli iné tumory.

Naviac sa vykonali dve štúdie transplacentárnej karcinogenity na myšiach. V jednej štúdii, uskutočnenej v US National Cancer Institute, bol zidovudín podávaný v maximálnych tolerovaných dávkach gravidným myšiam od 12. do 18. dňa gestácie. Jeden rok po narodení bol u potomkov zistený zvýšený počet incidencie tumorov pľúc, pečene a samičích reprodukčných orgánov vystavených najvyššej dávke (420 mg/kg telesnej hmotnosti).

V druhej štúdii myši dostávali zidovudín v dávkach cez 40 mg/kg počas 24 mesiacov so začiatkom expozície prenatalne na 10. deň gestácie. Nálezy vzťahujúce sa k liečbe boli obmedzené na neskoro sa objavujúce vaginálne epitelové tumory, ktoré boli s podobnou incidenciou a časom vzniku ako pri štandardných perorálnych karcinogénnych štúdiách. Druhá štúdia teda nezistila žiadne dôkazy o tom, že zidovudín pôsobí ako transplacentárny karcinogén.

Zatiaľ čo klinický význam týchto poznatkov nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje nad rizikom karcinogenity u človeka.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa zistilo, že lamivudín spôsobuje zvýšenie počtu včasnej embryonálnej smrti u králikov v relatívne nízkej expozícii, porovnateľnej k tej, ktorá sa dosahuje u človeka, ale nie u potkana, ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách. Zidovudín mal podobný účinok u oboch druhov, ale len vo veľmi vysokých systémových expozičných dávkach. Lamivudín nebol v štúdiách na zvieratách teratogénny. Zidovudín podávaný potkanom počas organogenézy v dávkach toxických pre matku spôsoboval zvýšený výskyt malformácií plodu, pri nižších dávkach neboli malformácie pozorované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460),
sodná soľ karboxymetylškrobu,
koloidný oxid kremičitý,
magnéziumstearát

Film tablety

Hypromelóza (E464),
oxid titaničitý (E 171),
makrogol 400,
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce nepriehľadné polyvinylchloridové/fóliové blistre. Škatule obsahujúce bielu fľašu z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom. Oba druhy balenia obsahujú 60 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety
lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet
Tablety s deliacou ryhou

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/058/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

combivir

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety
lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet
Tablety s deliacou ryhou

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/058/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety
lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet
Tablety s deliacou ryhou

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/98/058/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

combivir

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg tablety
lamivudín/zidovudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ViiV Healthcare BV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety *lamivudín/zidovudín*

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Combivir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Combivir
3. Ako užívať Combivir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Combivir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Combivir a na čo sa používa

Combivir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a detí.

Combivir obsahuje dve účinné látky, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV: lamivudín a zidovudín. Obe patria do skupiny antiretrovírusových liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Combivir infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Combivirom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Combivir

Neužívajte Combivir:

- ak ste **alergický** na lamivudín alebo zidovudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte **veľmi nízky počet červených krviniek (anémiu)** alebo **veľmi nízky počet bielych krviniek (neutropéniu)**.

Ak sa domnievate, že sa vás ktorákoľvek z tohto týka, **poradte sa so svojím lekárom.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Combiviru

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Combivir alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajte Combivir užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak máte **ochorenie obličiek**
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)

Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom. Váš lekár sa rozhodne, či liečivá sú pre vás vhodné. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Combiviru.

Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Iné lieky a Combivir

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Combiviru začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spolu s Combivirom sa nemajú užívať tieto lieky:

- ďalšie lieky obsahujúce lamivudín, na liečbu **infekcie HIV alebo infekcie vírusom hepatitídy B**
- emtricitabín, na liečbu **infekcie HIV**
- stavudín, na liečbu **infekcie HIV**
- ribavirín, alebo injekcie ganciklovíru, na liečbu **vírusových infekcií**
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, čo je antibiotikum
- kladribín, na liečbu **vlasatobunkovej leukémie**.

Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Niektoré lieky môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov alebo môžu vedľajšie účinky zhoršiť. Medzi ne patria:

- valproát sodný, na liečbu **epilepsie**
- interferón, na liečbu **vírusových infekcií**
- pyrimetamín, na liečbu **malárie** a iných parazitárnych infekcií
- dapson, na predchádzanie **zápalu pľúc** a na liečbu kožných infekcií
- flukonazol alebo flucytozín, na liečbu **plesňových infekcií**, ako je **kandidóza**
- pentamidín alebo atovakvón, na liečbu parazitárnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako **PCP**)
- amfotericín alebo kotrimoxazol, na liečbu **plesňových a bakteriálnych infekcií**
- probenecid, na liečbu **dnny** a podobných ochorení, a podávaný spolu s niektorými antibiotikami na zvýšenie ich účinnosti
- **metadón**, používa sa ako **náhrada heroínu**
- vinkristín, vinblastín alebo doxorubicín, na liečbu **rakoviny**.

Ak užívate ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Niektoré lieky sa môžu s Combivirom vzájomne ovplyvňovať

Medzi ne patria:

- **klaritromycín**, čo je antibiotikum

ak užívate klaritromycín, jeho dávku užite najmenej 2 hodiny pred alebo po užití Combiviru.

- **fenytoín**, na liečbu **epilepsie**.

Ak užívate fenytoín, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vás počas užívania Combiviru možno bude musieť kontrolovať.

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce **sorbitol a iné cukrové alkoholy** (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne.

Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak otehotniete alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch užívania Combiviru pre vás a pre vaše dieťa.

Combivir a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Combivir užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Combivire môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Combivir u vás môže vyvolať závraty a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

Neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ sa necítite dobre.

Combivir obsahuje sodík

- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Combivir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Combiviru prehltnite a zapite malým množstvom vody. Combivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak tablety nedokážete prehltnúť vcelku, môžete ich rozdrviť a zmiešať s malým množstvom jedla alebo nápoja a ihneď užiť celú dávku.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom

Combivir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

Buďte v kontakte so svojím lekárom a neprestávajúce užívať Combivir, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Aké množstvo užívať

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou od 30 kg

Zvyčajná dávka Combiviru je jedna tableta dvakrát denne.

Tablety užívajte v pravidelnom čase, pričom medzi užitím jednotlivých tabliet nechajte približne 12-hodinový odstup.

Deti s telesnou hmotnosťou od 21 do 30 kg

Zvyčajná počiatočná dávka Combiviru je jedna polovica ($\frac{1}{2}$) tablety užívaná ráno a jedna celá tableta užívaná večer.

Deti s telesnou hmotnosťou od 14 do 21 kg

Zvyčajná počiatočná dávka Combiviru je jedna polovica ($\frac{1}{2}$) tablety užívaná ráno a jedna polovica ($\frac{1}{2}$) tablety užívaná večer.

Deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg majú lamivudín a zidovudín (účinné látky Combiviru) užívať osobitne.

Ak užijete viac Combiviru, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Combiviru, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

Ak zabudnete užiť Combivir

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba Combivirom často spôsobuje úbytok tuku na nohách, rukách a na tvári (lipoatrofia). Preukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku sa úplne nezvráti po ukončení liečby zidovudínom. Váš lekár vás musí kontrolovať kvôli prejavom lipoatrofie. Ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku na nohách, rukách alebo na tvári, povedzte to svojmu lekárovi. Keď sa tieto prejavy vyskytnú, užívanie Combiviru sa má ukončiť a vaša liečba infekcie HIV zmeniť.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Keď sa liečíte na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Combiviru alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Combiviru sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- pocit nevoľnosti (*nausea*).

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- vracanie
- hnačka
- bolesť žalúdka
- nechutenstvo
- závraty
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- kožná vyrážka
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia* alebo *leukopénia*)
- zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov
- zvýšenie množstva *bilirubínu* (látky tvorenej v pečeni) v krvi, čo môže spôsobiť sfarbenie kože dožltla.

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- dýchavičnosť
- plynatosť (*flatulencia*)
- svrbenie
- svalová slabosť.

Menej častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopenia*), alebo všetkých druhov krvných buniek (*pancytopenia*).

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- poruchy pečene, ako sú žltáčka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi; pozri nasledujúci odsek „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“)

- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- bolesť na hrudníku, ochorenie srdcového svalu (*kardiomyopatia*)
- záchvaty kŕčov (*kŕče*)
- pocit sklúčenosti alebo úzkosti, neschopnosť sústrediť sa, ospalosť
- zažívacie ťažkosti, porucha vnímania chuti
- zmena farby nechtov, kože alebo sliznice ústnej dutiny
- pocit ako pri chrípke - triaška a potenie
- pocit pichania a pálenia na koži (pocit mravčenia)
- pocit slabosti v končatinách
- rozpad svalového tkaniva
- necitlivosť
- častejšie močenie
- zväčšenie prsníkov u mužov.

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza
- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené alebo biele krvinky (*aplastická anémia*).

Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Kombinovaná liečba, ako je liečba Combivirom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Combiviru akékoľvek príznaky infekcie:

Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Combivir, môže vzniknúť ochorenie nazývané laktátová acidóza spolu so zväčšením pečene.

Laktátová acidóza je spôsobená nahromadením kyseliny mliečnej v tele. Je zriedkavá; ak k nej dôjde, zvyčajne vznikne po niekoľkých mesiacoch liečby. Môže ohrozovať život a spôsobiť zlyhanie vnútorných orgánov. Vznik laktátovej acidózy je pravdepodobnejší u ľudí, ktorí majú ochorenie pečene, alebo u ľudí trpiacich obezitou (veľkou nadváhou), najmä u žien.

Medzi prejavy laktátovej acidózy patria:

- hlboké, rýchle, sťažené dýchanie
- ospalosť
- necitlivosť alebo slabosť v končatinách
- pocit nevoľnosti (nauzea), vracanie
- bolesť žalúdka.

Počas liečby vás bude váš lekár kontrolovať kvôli prejavom laktátovej acidózy. Ak máte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré vám robia starosti:

Čo najskôr navštívte svojho lekára.

Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané osteonekróza. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

Povedzte to svojmu lekárovi.

Ďalšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach

Kombinovaná liečba infekcie HIV môže taktiež spôsobiť:

- zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi, čo v zriedkavých prípadoch môže viesť k laktátovej acidóze

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Combivir

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Combivir obsahuje

Liečivá sú lamivudín a zidovudín. Ďalšie zložky sú

- *jadro tablety*: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu (bez gluténu), magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý
- *film tablety*: hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol 400 a polysorbát 80.

Ako vyzerá Combivir a obsah balenia

Filmom obalené tablety Combiviru sa dodávajú v škatuliach, ktoré obsahujú blistre alebo fľaše s detským bezpečnostným uzáverom. Oba druhy balenia obsahujú 60 filmom obalených tabliet. Sú to biele až sivobiele, podlhovasté tablety s deliacou ryhou a s označením kódu GXFC3 na oboch stranách.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.

Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.