

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combivir 150 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 150/300 mg conține sodiu 0,945 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, cu linie mediană, gravate cu „GXFC3” pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Combivir este indicat în cadrul terapiei antiretrovirale combinate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specializat în tratarea infecției cu HIV.

Combivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru a se asigura administrarea dozei întregi de medicament, comprimatul(ele) trebuie înghițit(e) întreg(i), fără a fi zdrobite. În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, care trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

Adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg

Doza recomandată de Combivir este de un comprimat de două ori pe zi.

Copii cu greutatea între 21 kg și 30 kg

Doza orală recomandată de Combivir este de jumătate de comprimat administrat dimineața și un comprimat întreg administrat seara.

Copii cu greutatea între 14 kg și 21 kg

Doza orală recomandată de Combivir este de jumătate de comprimat administrat de două ori pe zi.

Schema de tratament pentru copiii cu greutatea între 14 kg și 30 kg s-a bazat inițial pe modelul farmacocinetic și a fost susținută de date provenite din studii clinice efectuate cu lamivudină și

zidovudină, utilizate separat. Deoarece poate apărea o supraexpunere farmacocinetică la lamivudină, trebuie efectuată o monitorizare atentă privind siguranța la acești pacienți. În cazul apariției intoleranței gastro-intestinale la pacienții cu greutatea de 21-30 kg, poate fi utilizată o schemă de tratament alternativă, cu jumătate de comprimat administrat de două ori pe zi, în încercarea de a îmbunătăți tolerabilitatea.

Comprimatele de Combivir nu trebuie utilizate la copii cu greutate mai mică de 14 kg, deoarece doza nu poate fi ajustată corespunzător cu greutatea copilului. La acești pacienți, trebuie administrate preparate separate de lamivudină și zidovudină, conform recomandărilor de dozaj a acestor medicamente. Pentru acești pacienți și pentru pacienții care au dificultăți în înghițirea comprimatelor, sunt disponibile soluții orale de lamivudină și zidovudină.

Pentru situațiile în care este necesară întreruperea terapiei cu una dintre substanțele active din Combivir sau reducerea dozelor, sunt disponibile preparate separate de lamivudină și zidovudină sub formă de comprimate/capsule și de soluție orală.

Insuficiență renală

Concentrațiile de lamivudină și de zidovudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală din cauza scăderii clearance-ului (vezi pct. 4.4). De aceea, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor acestor medicamente, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) se recomandă administrarea de preparate separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Insuficiență hepatică

Datele limitate de la pacienții cu ciroză sugerează că la pacienții cu insuficiență hepatică poate apărea acumularea de zidovudină din cauza scăderii procesului de glucuroconjugare. Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este afectată semnificativ de către disfuncția hepatică. Cu toate acestea, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor de zidovudină, la pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea preparatelor separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Ajustarea dozelor la pacienții cu reacții adverse hematologice

Poate fi necesară ajustarea dozelor de zidovudină în cazul scăderii concentrației de hemoglobină sub 9 g/dl sau 5,59 mmol/l sau în cazul scăderii numărului de neutrofile sub $1,0 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.3 și 4.4). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Combivir, trebuie utilizate preparate separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Dozele la vârstnici

Nu sunt disponibile date specifice, însă se recomandă precauție specială la această categorie de pacienți din cauza modificărilor asociate cu vârsta, cum sunt scăderea funcției renale și alterarea parametrilor hematologici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Zidovudina este contraindicată la pacienții cu număr de leucocite sub valoarea normală ($<0,75 \times 10^9/l$) sau cu concentrații scăzute de hemoglobină ($<7,5$ g/dl sau 4,65 mmol/l). De aceea, Combivir este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La acest punct sunt incluse atenționările și precauțiile speciale relevante, atât pentru lamivudină, cât și pentru zidovudină. Nu există atenționări și precauții suplimentare relevante pentru asocierea Combivir.

În cazurile în care este necesară ajustarea dozelor, se recomandă administrarea preparatelor separate de lamivudină și zidovudină (vezi pct. 4.2). În aceste cazuri, medicul trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Trebuie evitată administrarea stavudinei concomitent cu zidovudina (vezi pct. 4.5).

Infecții oportuniste

Pacienții cărora li se administrează Combivir sau orice alt tratament antiretroviral pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână în continuare sub supravegherea clinică atentă a unui medic specializat în tratarea infecției cu HIV.

Reacții adverse hematologice

Se poate aștepta apariția anemiei, neutropeniei și leucopeniei (de obicei secundară neutropeniei) la pacienții tratați cu zidovudină. Acestea apar mai frecvent la doze mari de zidovudină (1200-1500 mg pe zi) și la pacienții cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului, în special la cei cu stadii avansate de boală HIV. De aceea, parametrii hematologici trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.3) la pacienții tratați cu Combivir. Aceste efecte hematologice nu sunt observate de obicei înainte de patru până la șase săptămâni de terapie. La pacienții cu stadii avansate simptomatice de boală HIV, se recomandă, în general, efectuarea de analize sanguine cel puțin o dată la două săptămâni în timpul primelor trei luni de terapie și cel puțin o dată pe lună după aceea.

La pacienții cu stadii inițiale de boală HIV, reacțiile adverse hematologice apar rareori. În funcție de starea generală a pacientului, analizele de sânge pot fi efectuate mai puțin frecvent, de exemplu între o dată pe lună până la o dată la trei luni. Poate fi necesară ajustarea suplimentară a dozelor de zidovudină în cazul apariției anemiei sau mielosupresiei severe în timpul tratamentului cu Combivir sau la pacienții cu afectare preexistentă a măduvei osoase hematogene, de exemplu, cu hemoglobină <9 g/dl (5,59 mmol/l) sau cu număr de neutrofile <1,0 x 10⁹/l (vezi pct. 4.2). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Combivir, trebuie utilizate preparate separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Pancreatită

Au apărut rareori cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu lamivudină și zidovudină. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste cazuri s-au datorat tratamentului antiretroviral sau bolii HIV subiacente. Tratamentul cu Combivir trebuie oprit imediat dacă apar semne clinice, simptome sau valori anormale ale parametrilor de laborator sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Acidoză lactică

În timpul utilizării zidovudinei a fost raportată apariția acidozei lactice, asociată de obicei cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele inițiale (hiperlactacidemia simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și durere abdominală), stare de rău general nespecifică, scăderea apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație accelerată și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv slăbiciune musculară).

Acidoza lactică are o mortalitate ridicată și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

Acidoza lactică apare, în general, după câteva sau mai multe luni de tratament.

Tratamentul cu zidovudină trebuie întrerupt în cazul apariției hiperlactacidemiei simptomatice și acidozei metabolice/lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor.

Se recomandă precauție în cazul administrării zidovudinei la orice pacient (în special în cazul femeilor obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau cu alți factori de risc cunoscuți pentru boală hepatică și steatoză hepatică (inclusiv administrarea anumitor medicamente și consumul de alcool etilic). Pacienții cu infecție asociată cu virusul hepatitei C, aflați în tratament cu interferon alfa și ribavirină, pot constitui o categorie cu risc special.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați cu atenție.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Lipoatrofie

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, care a fost asociată cu toxicitate mitocondrială. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt asociate cu expunerea simultană. Această dispariție a țesutului adipos, evidențiată în special la nivelul feței, membrilor și feselor, poate fi ireversibilă la trecerea către un regim terapeutic fără zidovudină. În timpul tratamentului cu zidovudină și cu medicamente care conțin zidovudină (Combivir și Trizivir), pacienții trebuie supuși unei evaluări periodice pentru evidențierea semnelor de lipoatrofie. În situația în care există suspiciune de apariție a lipoatrofiei, trebuie utilizată o schemă alternativă de tratament.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatiche și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și

pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Boli hepatice

Dacă lamivudina este utilizată în același timp pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), în RCP-ul pentru Zeffix sunt disponibile informații suplimentare referitoare la utilizarea lamivudinei în tratamentul hepatitei B.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea zidovudinei la pacienții cu boli hepatice subadiacente importante.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial fatale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, vă rugăm să consultați și informațiile despre medicament aferente acestor medicamente.

Dacă se întrerupe administrarea Combivir la pacienții care au și infecție cu VHB, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcționale hepatice și a markerilor de replicare virală a VHB pe o perioadă de 4 luni, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă sau temporară a tratamentului.

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic C

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină, din cauza riscului crescut de apariție a anemiei (vezi pct. 4.5).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Combivir nu trebuie administrat în asocieră cu alte medicamente care conțin lamivudină sau cu medicamente care conțin emtricitabină.

Combinăția lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea la subiecți cu insuficiență renală moderată

Pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min cărora li se administrează Combivir pot prezenta o expunere la lamivudină (ASC) de 1,6-3,3 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min. Nu sunt disponibile date privind siguranța din studii randomizate, controlate, de comparare a Combivir cu componentele individuale la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min la care s-au administrat doze ajustate de lamivudină. În studiile inițiale pentru acordarea autorizației de punere pe piață, în cazul administrării de lamivudină în

asociere cu zidovudină, expunerile mai mari la lamivudină au fost asociate cu rate mai mari de toxicitate hematologică (neutropenie și anemie), deși întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei sau anemiei a fost raportată la <1% dintre subiecți. Este posibil să apară și alte evenimente adverse asociate cu administrarea lamivudinei (cum ar fi tulburări gastro-intestinale și hepatice).

Pacienții cu valori persistente ale clearance-ului creatininei între 30 și 49 ml/min tratați cu Combivir trebuie să fie monitorizați pentru apariția evenimentelor adverse asociate cu administrarea lamivudinei, în special pentru toxicitățile hematologice. În cazul apariției sau agravării neutropeniei sau anemiei, este indicată ajustarea dozei de lamivudină, conform informațiilor de prescriere pentru lamivudină, ceea ce nu se poate realiza cu Combivir. Tratamentul cu Combivir trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Combivir conține lamivudină și zidovudină; prin urmare, orice interacțiune identificată pentru fiecare substanță activă în parte, poate să apară și în cazul utilizării Combivir. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic între lamivudină și zidovudină.

Zidovudina este metabolizată în principal de către enzimele UGT; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai enzimelor UGT ar putea modifica expunerea la zidovudină. Lamivudina este eliminată renal. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată prin intermediul transportorilor cationici organici (TCO); administrarea concomitentă de lamivudină cu inhibitori ai TCO sau cu medicamente nefrotoxice poate crește expunerea la lamivudină.

Lamivudina și zidovudina nu sunt metabolizate semnificativ de către izoenzimele citocromului P450 (cum sunt CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2D6) și nici nu produc inhibarea sau inducerea acestui sistem enzimatic. Prin urmare, riscul de interacțiuni cu inhibitorii de protează, analogii non-nucleozidici și alte medicamente metabolizate de principalele izoenzime ale citocromului P450, este scăzut.

Au fost efectuate studii de interacțiune numai la adulți. Lista interacțiunilor prezentată mai jos nu este exhaustivă, dar este reprezentativă pentru clasele de medicamente studiate.

Medicamente clasificate în funcție de aria terapeutică	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%) (Mecanism posibil)	Recomandare cu privire la administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Didanozină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei
Didanozină /Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Stavudină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Combi-nația nu este recomandată.
Stavudină/Zidovudină	Antagonismul <i>in vitro</i> al activității anti-HIV între stavudină și zidovudină poate determina scăderea eficacității ambelor medicamente.	
MEDICAMENTE ANTIINFECTIOASE		
Atovaquonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Atovaquonă/Zidovudină (750 mg de două ori pe zi, după masă/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑33% Atovaquonă ASC ↔	Deoarece sunt disponibile date limitate, importanța clinică este necunoscută.
Clarithromicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Combivir trebuie administrat la cel puțin 2 ore diferență de claritromicină.
Clarithromicină/Zidovudină (500 mg de două ori pe zi/100 mg la interval de 4 ore)	Zidovudină ASC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină: ASC ↑40% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibarea transportorilor cationici organici)	Nu este necesară ajustarea dozei de Combivir, cu excepția cazului în care pacientul are insuficiență renală (vezi pct. 4.2).
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Când administrarea concomitentă cu cotrimoxazol este necesară, pacienții trebuie monitorizați clinic. Doze crescute de trimetoprim/sulfametoxazol pentru tratamentul pneumoniei cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) și toxoplasmozei nu au fost studiate și trebuie evitate.
ANTIFUNGICE		
Fluconazol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Fluconazol/Zidovudină (400 mg o dată pe zi /200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑74% (Inhibarea UGT)	
MEDICAMENTE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU MICOBACTERII		
Rifampicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Rifampicină/Zidovudină (600 mg o dată pe zi/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↓48% (Inducție UGT)	
ANTICONVULSIVANTE		
Fenobarbital/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Fenobarbital/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de zidovudină prin inducția UGT.	
Fenitoină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină.
Fenitoină/Zidovudină	Fenitoină ASC ↑↓	
Acid valproic/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Acid valproic/Zidovudină (250 mg sau 500 mg de trei ori pe zi/100 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑80% (Inhibarea UGT)	
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINICI H1)		
Ranitidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.

	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Ranitidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	
Ranitidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Cimetidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Cimetidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Cimetidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
CITOTOXICE		
Cladribină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată . <i>In vitro</i> , lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic. Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.	De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Metadonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8). Ajustarea dozei de metadonă este puțin probabilă la majoritatea pacienților; ocazional poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.
Metadonă/Zidovudină (30 până la 90 mg o dată pe zi /200 mg la interval de 4 ore)	Zidovudină ASC ↑43% Metadonă ASC ↔	
URICOZURICE		
Probenecid/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Probenecid/Zidovudină (500 mg de patru ori pe zi/2mg/kg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑106% (Inhibiție UGT)	
ALTELE		
Sorbitol soluție (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală	Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a Combivir împreună cu

	<p>Lamivudină:</p> <p>ASC ↓ 14%; 32%; 36%</p> <p>C_{max} ↓ 28%; 52%; 55%</p>	<p>medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcării virale cu HIV-1 în cazurile în care administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată.</p>
--	--	---

Abrevieri: ↑ = Creștere; ↓=Scădere; ↔= nicio modificare semnificativă; ASC=aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp; C_{max}=concentrația maximă observată; CL/F=clearance-ul oral aparent

S-a raportat exacerbarea anemiei determinate de ribavirină, atunci când zidovudina a făcut parte din schema de tratament pentru HIV deși nu se cunoaște mecanismul exact. Administrarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină nu este recomandată din cauza riscului crescut de anemie (vezi pct. 4.4).

Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei în schema de tratament combinată ART, în cazul în care aceasta este deja stabilită. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Tratamentul concomitent, în special terapia acută, cu medicamente cu potențial nefrototoxic sau mielosupresiv (de exemplu pentamidină administrată sistemic, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate, de asemenea, să crească riscul de reacții adverse la zidovudină. Dacă tratamentul concomitent cu Combivir și oricare dintre aceste medicamente este necesar, se recomandă atenție sporită în monitorizarea funcției renale și a parametrilor hematologici și, dacă este necesar, doza unuia sau mai multor medicamente trebuie redusă. Datele limitate obținute din studiile clinice nu indică un risc semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse la zidovudină în asocieră cu cotrimoxazol (vezi informațiile de mai sus privind interacțiunile referitoare la administrarea concomitentă de lamivudină și cotrimoxazol), pentamidină sub formă de aerosoli, pirimetamină și aciclovir la doze administrate în profilaxie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și de experiența clinică la gravide. În speță, utilizarea zidovudinei în monoterapie, la gravide, cu tratament ulterior la nou-născuți, reduce rata de transmitere materno-fetală a HIV. Un număr crescut de date referitoare la gravide (mai mult de 3000 expuneri în primul trimestru de sarcină, din care 2000 de expuneri atât la lamivudină cât și la zidovudină) tratate cu lamivudină sau zidovudină nu au indicat toxicitate malformativă. Având în vedere numărul mare de date obținute, riscul de apariție al malformațiilor la om este puțin probabil.

Substanțele active din Combivir pot inhiba replicarea ADN-ului celular și, într-un studiu la animale s-a dovedit că zidovudina este carcinogenă transplacentar (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Pentru pacientele co-infectate cu virusul hepatic care sunt tratate cu medicamente care conțin lamivudină

precum Combivir, și care rămân gravide ulterior, trebuie avută în vedere posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială: S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo* că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la feți/nou-născuți HIV-negativ, expuși *in utero* și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Atât lamivudina cât și zidovudina au fost excretate în laptele matern în concentrații similare celor serice.

Pe baza observațiilor la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV a fost demonstrat că, concentrațiile plasmatice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte mici (<4% din concentrația plasmatică maternă) și scad progresiv până la concentrații nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavirului și lamivudinei la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

După administrarea unei unidoze de 200 mg zidovudină la mame infectate cu HIV, concentrația medie de zidovudină a fost similară, în laptele matern și în sânge.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile la șobolani masculi și femele, au evidențiat că nici lamivudina, nici zidovudina nu afectează fertilitatea. Nu există date privind efectele lor asupra fertilității femeilor.

La bărbați, nu s-a demonstrat că zidovudina ar afecta numărul, morfologia sau motilitatea spermatozoizilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

S-a raportat apariția de reacții adverse în timpul tratamentului infecției cu HIV cu lamivudină și zidovudină, administrate separat sau în asociere. În cazul multora dintre aceste evenimente nu este clar dacă sunt legate de lamivudină, de zidovudină, de numeroasele medicamente utilizate pentru tratamentul bolii HIV sau dacă sunt rezultatul evoluției bolii subiacente.

Deoarece Combivir conține lamivudină și zidovudină, se așteaptă ca tipul și severitatea reacțiilor adverse să fie cele asociate cu fiecare componentă în parte. Nu există dovezi de toxicitate suplimentară în cazul administrării concomitente a celor doi compuși.

În timpul utilizării zidovudinei au fost raportate cazuri de acidoză lactică, uneori fatale, asociate de obicei cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, vizibilă în special la nivelul feței, membrilor și feselor. Pacienții cărora li se administrează Combivir trebuie examinați și evaluați în mod frecvent pentru semne de lipoatrofie. În cazul apariției acestor semne, trebuie întreruptă administrarea de Combivir (vezi pct. 4.4).

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutatei corporale, a concentrațiilor lipidelor

plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Lamivudină

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Neutropenie și anemie (ambele ocazional severe), trombocitopenie

Foarte rare: Aplazie eritrocitară pură

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: Acidoză lactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, insomnie

Foarte rare: Neuropatie periferică (sau paretezii)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Tuse, simptome nazale

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Grețură, vărsături, dureri abdominale sau crampe, diaree

Rare: Pancreatită, creșteri ale amilazei serice

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice (AST, ALT).

Rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, alopecie

Rare: Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralgi, tulburări musculare

Rare: Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate, stare generală de rău, febră

Zidovudină

Profilul reacțiilor adverse este similar la adulți și adolescenți. Cele mai grave reacții adverse includ anemia (care poate necesita transfuzii de sânge), neutropenia și leucopenia. Acestea apar mai frecvent la doze mari (1200–1500 mg pe zi) și la pacienți cu stadii avansate ale bolii HIV (mai ales în cazurile cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului) și în special la pacienții cu număr de celule CD4 sub 100 /mm³ (vezi pct. 4.4).

De asemenea, incidența neutropeniei a fost crescută la acei pacienți la care numărul de neutrofile, concentrația hemoglobinei și concentrația serică de vitamina B₁₂ au fost scăzute în momentul inițierii terapiei cu zidovudină.

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității în cadrul fiecărei grupe de frecvență.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Anemie, neutropenie și leucopenie

Mai puțin frecvente: Trombocitopenie și pancitopenie (cu hipoplazie medulară)

Rare: Aplazie pură a seriei eritrocitare

Foarte rare: Anemie aplastică

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Acidoză lactică în absența hipoxemiei, anorexie

Tulburări psihice

Rare: Anxietate și depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Frecvente: Amețeli

Rare: Insomnie, parestezii, somnolență, pierderea acuității mentale, convulsii

Tulburări cardiace

Rare: Cardiomiopatie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee

Rare: Tuse

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Greață

Frecvente: Vărsături, dureri abdominale și diaree

Mai puțin frecvente: Flatulență

Rare: Pigmentarea mucoasei bucale, modificări ale gustului și dispepsie. Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creșterea concentrațiilor sanguine ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Rare: Tulburări hepatice cum sunt, hepatomegalie severă cu steatoză

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Erupecție cutanată tranzitorie și prurit

Rare: Pigmentare cutanată și a unghiilor, urticarie și hipersudorație

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Mialgie

Mai puțin frecvente: Mioopatie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Polakiurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: Ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Stare generală de rău

Mai puțin frecvente: Febră, durere generalizată și astenie

Rare: Frisoane, durere toracică și sindrom pseudogripal

Datele disponibile din studiile deschise și cele controlate cu placebo indică faptul că incidența senzației de greață și a altor evenimente adverse clinice raportate frecvent scade de obicei pe parcursul primelor săptămâni de tratament cu zidovudină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

Există o experiență limitată referitoare la supradozajul cu Combivir. Nu au fost identificate simptome sau semne specifice ca urmare a supradozajului acut cu zidovudină sau lamivudină, în afara celor deja enumerate ca reacții adverse.

În cazul apariției supradozajului, pacientul trebuie să fie monitorizat pentru a identifica apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, în funcție de caz, va fi inițiat tratamentul de susținere standard. Deoarece lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că nu a fost studiat acest lucru. Hemodializa și dializa peritoneală par să aibă un efect limitat asupra eliminării zidovudinei, însă cresc eliminarea metabolitului glucuronoconjugat. Pentru mai multe detalii, medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru lamivudină și zidovudină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică

Antivirale utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), combinații, codul ATC: J05AR01.

Lamivudina și zidovudina sunt analogi nucleozidici care acționează împotriva HIV. În plus, lamivudina are acțiune împotriva virusului hepatitic B (VHB). Ambele medicamente sunt metabolizate intracelular la formele lor active, lamivudină 5' – trifosfat (TP), respectiv zidovudină 5' – TP. Principalul lor mecanism de acțiune este cel de stopare a lanțului în timpul transcripției inverse virale. Lamivudina-TP și zidovudina-TP au acțiune inhibitorie selectivă asupra replicării HIV-1 și HIV-2 *in vitro*; lamivudina este, de asemenea, activă împotriva izolatelor clinice de HIV rezistente la zidovudină. Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină și nevirapină). Pentru medicamentele care conțin zidovudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină și interferon - alfa).

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică înlocuirea unui aminoacid la nivelul M184V, în apropierea situsului activ al reverstranscriptazei virale (RT). Această mutantă apare atât *in vitro* cât și la pacienții infectați cu HIV-1 tratați cu terapie antiretrovirală care conține lamivudină. Mutantele M184V prezintă o sensibilitate mult scăzută la lamivudină și capacitate de replicare redusă *in vitro*. Studiile *in vitro* indică faptul că izolatele virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la zidovudină dacă dobândesc în același timp rezistență la lamivudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este încă bine stabilită.

Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT) la care virusul este sensibil, în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină în ciuda apariției mutației M184V trebuie luată în considerare numai în cazul în care nici un alt INRT nu este disponibil.

În cadrul medicamentelor antiretrovirale, rezistența încrucișată dată de M184V RT este limitată la clasa inhibitorilor nucleozidici. Zidovudina și stavudina își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină. Abacavirul își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină care prezintă doar mutația M184V. Mutantele M184V RT prezintă o scădere < de 4 ori a sensibilității la didanozină; semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Testarea sensibilității *in vitro* nu a fost standardizată și rezultatele pot fi variabile în funcție de factorii metodologici.

Lamivudina prezintă citotoxicitate mică față de limfocitele din sângele periferic, față de liniile celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage și față de diverse celule precursorale de la nivelul măduvei osoase hematogene, *in vitro*. Rezistența la analogi de timidină (din care face parte și zidovudina) este bine cunoscută și este dată de acumularea în etape succesive de până la 6 mutații specifice ale reverstranscriptazei HIV la nivelul codonilor 41, 67, 70, 210, 215 și 219. Virusurile dobândesc rezistență fenotipică la analogii de timidină prin combinarea mutațiilor de la nivelul codonilor 41 și 215 sau prin acumularea a cel puțin patru din cele șase mutații. Doar aceste mutații legate de analogii de timidină nu determină un nivel crescut de rezistență încrucișată cu alți analogi nucleozidici, permițând utilizarea ulterioară a oricărui alt inhibitor de reverstranscriptază aprobat.

Două modele de mutații care conferă rezistență multiplă la medicamente, prima caracterizată prin mutațiile reverstranscriptazei la nivelul codonilor 62, 75, 77, 116 și 151, iar cea de-a doua implicând mutația T69S împreună cu inserția unei perechi de 6 baze în aceeași poziție, duc la rezistență fenotipică la AZT precum și la alți INRT aprobați. Oricare dintre aceste două modele de mutații care conferă rezistență multiplă la analogi nucleozidici limitează drastic opțiunile terapeutice viitoare.

Experiența clinică

În studiile clinice, s-a demonstrat că lamivudina în combinație cu zidovudina reduce încărcarea virală cu HIV-1 și crește numărul celulelor CD4. Datele referitoare la obiectivele finale clinice indică faptul că lamivudina în combinație cu zidovudina duce la o reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii și a mortalității.

Lamivudina și zidovudina au fost folosite pe scară largă ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate împreună cu alte medicamente antiretrovirale din aceeași clasă (INRT) sau din clase diferite (IP, inhibitori non nucleozidici de reverstranscriptază).

S-a demonstrat că terapia antiretrovirală multiplă conținând lamivudină este eficace la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu antiretrovirale, precum și la pacienții care sunt infectați cu virusuri care conțin mutații M184V.

Dovezile din studiile clinice evidențiază faptul că lamivudina împreună cu zidovudina întârzie apariția tulpinilor rezistente la zidovudină la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu antiretrovirale. Subiecții care au fost tratați cu lamivudină și zidovudină, cu sau fără asocierea altor terapii antiretrovirale, și care erau deja infectați cu virus cu mutații M184V, au prezentat, de asemenea, o întârziere în ceea ce privește apariția mutațiilor care conferă rezistență la zidovudină și stavudină (Mutații legate de analogii de timidină; MAT).

Legătura dintre sensibilitatea HIV la lamivudină și zidovudină *in vitro* și răspunsul clinic la terapia care conține lamivudină/zidovudină este încă în curs de investigare.

S-a demonstrat de asemenea că lamivudina în doză de 100 mg o dată pe zi este eficace în tratamentul pacienților adulți cu infecție cronică cu VHB (pentru detalii referitoare la studiile clinice, vezi informațiile de prescriere ale Zeffix). Însă, pentru tratamentul infecției cu HIV s-a dovedit eficace numai o doză zilnică de lamivudină de 300 mg (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale).

Nu a fost investigată în mod specific administrarea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Lamivudina și zidovudina sunt bine absorbite din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal de 80-85%, iar a zidovudinei de 60-70%.

Un studiu de bioechivalență a comparat administrarea Combivir cu administrarea concomitentă a comprimatelor de 150 mg de lamivudină și de 300 mg de zidovudină. A fost studiat de asemenea efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție. S-a demonstrat că medicamentul Combivir este bioechivalent cu 150 mg de lamivudină și cu 300 mg de zidovudină, administrate sub formă de comprimate separate, în cazul administrării a jeun.

După administrarea unei doze unice de Combivir la voluntari sănătoși, valorile medii ale C_{max} (VC) de lamivudină și zidovudină au fost 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%), respectiv 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%), iar valorile corespondente pentru ASC au fost de 6,1 $\mu\text{g h/ml}$ (20%), respectiv 2,4 $\mu\text{g h/ml}$ (29%). Valorile mediane (intervalul) ale t_{max} de lamivudină și zidovudină au fost de 0,75 (0,50–2,00) ore, respectiv de

0,50 (0,25–2,00) ore. Gradul de absorbție a lamivudinei și zidovudinei (ASC_{∞}) și estimările timpului de înjumătățire după administrarea Combivir împreună cu alimente au fost similare comparativ cu administrarea à jeun, deși ratele de absorbție (C_{max} , t_{max}) au fost mai scăzute. Pe baza acestor date, Combivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administrarea comprimatelor sfărâmate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra calității farmaceutice, și, prin urmare, nu este de așteptat o modificare a efectului clinic. Această concluzie se bazează pe datele fizico-chimice și farmacocinetice, presupunând că pacientul zdrobește și utilizează 100% comprimatul și îl înghite imediat.

Distribuție:

În urma studiilor cu administrare intravenoasă a lamivudinei și zidovudinei, volumul mediu aparent de distribuție este de 1,3 l/kg, respectiv de 1,6 l/kg. Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul dozelor folosite în terapie și se leagă puțin de proteina plasmatică majoră albumina (<36% de albumina serică în studiile *in vitro*). Legarea zidovudinei de proteinele plasmatică este între 34% și 38%. În cazul Combivir, nu sunt de anticipat interacțiuni care presupun deplasarea de pe proteinele transportoare.

Datele evidențiază faptul că lamivudina și zidovudina pătrund la nivelul sistemului nervos central (SNC) și ajung în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină și zidovudină din LCR/ser la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12, respectiv de 0,5. Gradul real de pătrundere al lamivudinei la nivelul sistemului nervos central și legătura cu eficacitatea clinică nu sunt cunoscute.

Metabolizare:

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor medicamentoase metabolice ale lamivudinei cu alte substanțe este mică, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării în proporție mică de proteinele plasmatică.

Glucuroconjugatul 5' al zidovudinei este metabolitul principal atât la nivel plasmatic cât și urinar, reprezentând aproximativ 50-80% din doza administrată eliminată pe cale renală. 3'- amino 3'- deoxitimidina (AMT) a fost identificată ca metabolit al zidovudinei după administrarea intravenoasă.

Eliminare:

Timpul de înjumătățire prin eliminare al lamivudinei este cuprins între 18 și 19 ore. Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/oră și kg, fiind predominant renal (>70%) prin intermediul sistemului organic cationic de transport. Studiile la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. La pacienții cu clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min este necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

În studiile cu administrare intravenoasă de zidovudină, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 1,1 ore și clearance-ul mediu sistemic a fost de 1,6 l/oră și kg. Clearance-ul renal al zidovudinei este estimat la 0,34 l/oră și kg, indicând filtrare glomerulară și secreție renală tubulară activă. Concentrațiile de zidovudină sunt crescute la pacienții cu stadii avansate de insuficiență renală.

Farmacocinetica la copii

La copiii cu vârsta peste 5-6 luni, profilul farmacocinetic al zidovudinei este similar celui de la adulți. Zidovudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și, în cazul tuturor dozelor studiate la adulți și copii, biodisponibilitatea a fost cuprinsă între 60-74%, cu o medie de 65%. Concentrația plasmatică maximă C_{max} a fost de 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) după o doză de 120 mg zidovudină (în soluție)/m² suprafață corporală și de 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) la o doză de 180 mg/m² suprafață corporală. Dozele de

180 mg/m² administrate la copii, de patru ori pe zi, au produs o expunere sistemică similară (ASC la 24 ore de 40,0 h μM sau 10,7 h μg/ml) cu dozele de 200 mg administrate la adulți, de șase ori pe zi (40,7 h μM sau 10,9 h μg/ml).

La șase copii infectați cu HIV, cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani, farmacocinetica plasmatică a zidovudinei a fost evaluată în timp ce subiecții primeau 120 mg/m² de zidovudină, administrată de trei ori pe zi și apoi din nou, la trecerea la doza de 180 mg/m², administrată de două ori pe zi. Expunerea sistemică (ASC și C_{max} zilnice) în plasmă în cazul schemei de tratament cu administrare de două ori pe zi, a apărut a fi echivalentă cu cea din cazul dozei zilnice totale administrată divizat în trei prize.

În general, farmacocinetica lamivudinei la copii este asemănătoare cu cea de la adulți. Cu toate acestea, biodisponibilitatea absolută (aproximativ 55-65%) este mai scăzută la copiii cu vârsta sub 12 ani. În plus, valorile clearance-ului plasmatic au fost mai mari la copiii cu vârste mai mici și au scăzut cu vârsta, atingând valorile de la adulți în jurul vârstei de 12 ani. Datorită acestor diferențe, doza de lamivudină recomandată la copii (cu vârsta mai mare de trei luni și greutatea sub 30 kg) este de 4 mg/kg de două ori pe zi. Această doză va determina o medie a ASC₀₋₁₂ variind de la aproximativ 3800 până la 5300 ngh/ml. Rezultate recente au arătat că expunerea la copiii cu vârsta <6 ani ar putea fi redusă cu aproximativ 30% comparativ cu alte grupe de vârstă. Sunt așteptate date suplimentare cu privire la acest aspect. Datele existente în prezent, nu sugerează că lamivudina este mai puțin eficientă la acest grup de vârstă.

Farmacocinetica în sarcină

Farmacocinetica lamivudinei și zidovudinei a fost similară cu cea de la femeile care nu sunt gravide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele relevante clinic ale administrării asociate de lamivudină și zidovudină sunt anemia, neutropenia și leucopenia.

Mutagenitate și carcinogenitate

Nici lamivudina, nici zidovudina nu au fost mutagene în testele bacteriene, dar în comparație cu alți analogi nucleozidici, inhibă replicarea ADN-ului celular la testele pe celule de mamifere *in vitro*, cum este testul pe limfomul de șoarece.

Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate în studiile *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatiche de aproximativ până la 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatiche clinice. Zidovudina a prezentat efecte clastogene pe micronuclei într-un test cu administrare orală de doze repetate la șoarece. De asemenea, s-a observat că limfocitele din sângele periferic al pacienților cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) care au primit tratament cu zidovudină conțin un număr mare de rupturi cromozomiale.

Un studiu pilot a demonstrat că zidovudina este încorporată în ADN-ul nuclear leucocitar la adulți, inclusiv la femei gravide, care iau zidovudină pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru prevenția transmiterii virale de la mamă la făt. Zidovudina a fost, de asemenea, încorporată în ADN-ul leucocitelor din sângele de la nivelul cordonului ombilical al nou-născuților din mame tratate cu zidovudină. Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată în monoterapie cu asocierea zidovudină-lamivudină la expuneri echivalente cu cele de la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși intrauterin la asocierea lamivudină-zidovudină au prezentat un grad mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor comparativ cu cei expuși numai la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu a fost evaluat potențialul carcinogen al asocierii lamivudină-zidovudină.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lamivudină la șobolani și șoareci nu au evidențiat nici un

potențial carcinogen.

În studiile de carcinogenitate cu administrare orală a zidovudinei la șoareci și șobolani s-a observat apariția tardivă a tumorilor epiteliale vaginale. Un studiu ulterior de carcinogenitate intravaginală a confirmat ipoteza că tumorile vaginale au fost rezultatul expunerii locale pe termen lung a epiteliului vaginal de rozătoare la concentrații urinare mari de zidovudină nemetabolizată. Nu au fost observate alte tumori legate de administrarea de zidovudină nici la femelele, nici la masculii ambelor specii.

În plus, au fost efectuate două studii de carcinogenitate transplacentară la șoareci. Într-unul dintre studii, efectuat de către US National Cancer Institute, zidovudina a fost administrată în dozele maxim tolerate la femele gestante de șoarece între zilele 12 și 18 de gestație. La un an după naștere, s-a înregistrat o creștere a tumorilor pulmonare, hepatice și ale aparatului genital la descendenți expuși la cele mai mari doze (420 mg/kg la termen).

Într-un al doilea studiu, șoarecilor li s-a administrat zidovudină în doze de până la 40 mg/kg timp de 24 de luni, expunerea începând prenatal în a 10-a zi de gestație. Rezultatele legate de tratament au fost limitate la apariția tardivă de tumori epiteliale vaginale, care au prezentat incidență și moment al debutului similare cu cele din studiul de carcinogenitate cu administrare orală standard. Al doilea studiu nu a furnizat așadar dovezi că zidovudina acționează ca un carcinogen transplacentar.

Chiar dacă relevanța clinică a acestor observații este necunoscută, aceste date sugerează că beneficiul clinic posibil depășește riscul de carcinogenitate la om.

În cadrul studiilor efectelor toxice ale lamivudinei asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepuri, la expuneri sistemice relativ mici, comparabile cu cele obținute la om, dar nu și la șobolani, chiar la expuneri sistemice foarte mari. Zidovudina a avut un efect similar la ambele specii, dar numai la expuneri sistemice foarte mari. Lamivudina nu a prezentat efecte teratogene în studiile la animale. La doze toxice materne, zidovudina administrată la șobolani în timpul organogenezei a dus la o creștere a incidenței malformațiilor, dar nu au fost observate anomalii fetale la doze mai mici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii care conțin blistere opace din policlorură de vinil. Cutii care conțin flacoane din polietilenă cu înaltă densitate (PEID) de culoare albă cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare tip de ambalaj conține 60 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 martie 1998
Data reînnoirii autorizației: 13 februarie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combivir 150 mg/300 mg comprimate filmate
lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Comprimate cu linie mediană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/058/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

combivir

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combivir 150 mg/300 mg comprimate filmate
lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Comprimate cu linie mediană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/058/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combivir 150 mg/300 mg comprimate filmate
lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Comprimate cu linie mediană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/058/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

combivir

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combivir 150 mg/300 mg comprimate
Lamivudină/zidovudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Combivir 150 mg/300 mg comprimate filmate *lamivudină/zidovudină*

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect, s-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Combivir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Combivir
3. Cum să luați Combivir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Combivir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Combivir și pentru ce se utilizează

Combivir se utilizează pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și copii.

Combivir conține două substanțe active care sunt folosite în tratamentul infecției cu HIV: lamivudină și zidovudină. Acestea fac parte dintr-o clasă de medicamente antiretrovirale numite *analogi nucleozidici inhibitori de revers transcriptază (INRT)*.

Combivir nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală și o menține la nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecției.

Răspunsul la tratamentul cu Combivir este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Combivir

Nu luați Combivir

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau zidovudină, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți **număr foarte scăzut de globule roșii în sânge (anemie)** sau **număr foarte scăzut de globule albe în sânge (neutropenie)**

Discutați cu medicului dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când luați Combivir

Unii dintre pacienții care iau Combivir sau alte asocieri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți informați asupra factorilor de risc suplimentari:

- dacă ați avut vreodată **afecțiuni ale ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție

cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Combivir fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)

- dacă aveți **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă sunteți **obez** (în special dacă sunteți femeie).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă substanțele active sunt potrivite pentru dumneavoastră. În timpul tratamentului poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.

Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Combivir.

Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.

Combivir împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Combivir.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Combivir:

- alte medicamente care conțin lamivudină, pentru tratamentul **infecției cu HIV sau a infecției cu virus hepatitic B**
- emtricitabină, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- stavudină, pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- ribavirină sau injecții cu ganciclovir, pentru tratamentul **infecțiilor virale**
- doze mari de **cotrimoxazol**, un antibiotic
- cladribină, utilizată pentru a trata **leucemia cu celule păroase**.

Spuneți medicului dacă sunteți tratat cu oricare dintre aceste medicamente.

Unele medicamente pot determina apariția cu mai mare probabilitate a reacțiilor adverse sau pot agrava reacțiile adverse.

Acestea includ:

- valproat de sodiu, pentru tratamentul **epilepsiei**
- interferon, pentru tratamentul **infecțiilor virale**
- pirimetamină, pentru tratamentul **malariei** sau altor infecții parazitare
- dapsonă, pentru prevenirea **pneumoniei** și tratamentul infecțiilor pielii
- fluconazol sau flucitozină, pentru tratamentul **infecțiilor fungice** cum este **candidoza**
- pentamidină sau atovaquonă, pentru tratamentul parazitozelor cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea **PPC**)
- amfotericină sau cotrimoxazol, pentru tratamentul **infecțiilor fungice și bacteriene**
- probenecid, pentru tratamentul **gutei** sau altor afecțiuni similare și utilizat cu unele

- antibiotice pentru a le crește eficacitatea
 - **metadonă**, utilizată ca **substitut al heroinei**
 - vincristină, vinblastină sau doxorubicină, pentru tratamentul **cancerului**.
- Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Unele medicamente interacționează cu Combivir

Acestea includ:

- **claritromicină**, un antibiotic
Dacă luați claritromicină, luați doza cu cel puțin 2 ore înainte sau după ce luați Combivir.
- **fenitoină**, pentru tratamentul **epilepsiei**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați fenitoină. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze în timpul tratamentului cu Combivir.
- medicamente (de obicei lichide) care conțin **sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr** (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți tratat cu oricare dintre aceste medicamente.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile administrării Combivir, pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Combivir și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului. Dacă ați luat Combivir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Cantități mici din ingredientele Combivir pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Combivir vă poate face să vă simțiți amețit și să aveți alte reacții adverse care pot să vă scadă vigilența.

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă vă simțiți bine.

Combivir conține sodiu

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Combivir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau

farmacistul. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți comprimatul de Combivir cu apă. Combivir poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele întregi, puteți să le sfărâmați și să le amestecați cu o cantitate mică de alimente sau lichid și să administrați imediat întreaga doză.

Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră

Combivir ajută la controlul afecțiunii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltați alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

Țineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Combivir fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Doza pe care trebuie să o luați

Adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg

Doza uzuală de Combivir este de un comprimat de două ori pe zi.

Luați comprimatele la intervale regulate de timp, lăsând aproximativ 12 ore între administrări.

Copii cu greutatea între 21 și 30 kg

Doza uzuală pentru începutul tratamentului cu Combivir este de jumătate de comprimat (1/2) administrat dimineața și un comprimat întreg administrat seara.

Copii cu greutatea între 14 kg și 21 kg

Doza uzuală pentru începutul tratamentului cu Combivir este de jumătate de comprimat (1/2) administrat dimineața și jumătate de comprimat (1/2) administrat seara.

La copii cu greutatea mai mică de 14 kg, lamivudina și zidovudina (substanțele active din Combivir), trebuie administrate separat.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Combivir

Este puțin probabil ca administrarea accidentală a unei cantități mai mari de Combivir să determine probleme grave. Dacă luați prea mult Combivir, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

sau adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital pentru recomandări ulterioare.

Dacă uitați să luați Combivir

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu Combivir poate cauza deseori o pierdere a grăsimii de la nivelul picioarelor, brațelor și feței (lipoatrofie). S-a observat că această pierdere a grăsimii de la nivelul corpului nu este complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu zidovudină. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semnele de apariție a lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice pierdere de grăsime de la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când aceste semne apar, trebuie întreruptă administrarea Combivir și trebuie schimbat tratamentul împotriva infecției cu HIV.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Combivir sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV în sine. **Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Pe lângă reacțiile adverse determinate de Combivir enumerate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate a infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile menționate la sfârșitul acestui punct „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV”.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** pacienți:

- durere de cap
- senzație de rău (*greață*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** pacienți:

- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- dureri de stomac
- pierderea poftei de mâncare
- amețeli
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură crescută)
- stare generală de rău
- dificultăți la adormire (*insomnie*)
- dureri ale mușchilor și disconfort
- dureri ale articulațiilor
- tuse
- iritație la nivelul nasului sau secreție nazală

- erupții pe piele
- căderea părului (*alopecie*).

Reacțiile adverse frecvente care pot fi evidențiate prin analize ale sângelui sunt:

- un număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*) și număr scăzut de globule albe în sânge (*neutropenie sau leucopenie*)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- creșterea concentrației *bilirubinei* în sânge (o substanță produsă în ficat) care va da pielii dumneavoastră o culoare galbenă.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta până la **1 din 100** pacienți:

- senzație de lipsă de aer
- balonare (*flatulență*)
- mâncărime
- slăbiciune musculară.

O reacție adversă mai puțin frecventă care poate fi evidențiată prin analize ale sângelui este:

- o reducere a numărului de celule sanguine implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*) sau a tuturor tipurilor de celule sanguine (*pancitopenie*).

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** pacienți:

- reacție alergică gravă care poate duce la umflarea feței, limbii sau gâtului, determinând dificultăți la înghițire sau în respirație
- tulburări hepatice, cum sunt icter, mărirea ficatului sau ficat gras, inflamația ficatului (*hepatită*)
- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge; vezi următorul punct, „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV”)
- inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- dureri toracice; afecțiune a mușchiului inimii (*cardiomiopatie*)
- crize (*convulsii*)
- depresie sau teamă fără motiv, incapacitate de concentrare, somnolență
- indigestie, tulburări ale gustului
- modificări ale culorii unghiilor, pielii sau mucoasei de la nivelul gurii
- simptome asemănătoare gripei - frisoane sau transpirație abundentă
- senzație de amorțeală la nivelul pielii (furnicături și înțepături)
- slăbiciune a membrelor
- distrugerea țesutului muscular
- senzație de amorțeală
- urinare mai frecventă
- mărirea sânilor la bărbați.

Reacțiile adverse rare care pot fi evidențiate prin analize ale sângelui sunt:

- creșterea concentrației unei enzime numită amilază
- incapacitatea măduvei osoase de a produce globule roșii noi (*aplazie eritocitară pură*).

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** pacienți:

O reacție adversă foarte rară care poate fi evidențiată printr-o analiză a sângelui este:

- incapacitatea măduvei osoase de a produce globule roșii sau albe noi (*anemie aplastică*).

Dacă aveți reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine

gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV

Tratamentul combinat cum este cel cu Combivir, poate crea condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție cu HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse, se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă aveți orice simptom de inflamație în timp ce luați Combivir:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru tratamentul infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Acidoza lactică este o reacție adversă rară, dar gravă

Unii pacienți tratați cu Combivir au dezvoltat o tulburare numită acidoză lactică; s-a înregistrat totodată și creșterea în dimensiuni a ficatului.

Acidoza lactică este determinată de acumularea de acid lactic în organism. Este o tulburare rară; dacă apare, se dezvoltă de obicei după câteva luni de tratament. Vă poate pune în pericol viața, determinând insuficiența organelor interne. Acidoza lactică apare cu mai mare probabilitate la pacienții cu afecțiuni ale ficatului sau la persoanele obeze (cu greutate corporală mare), în special la femei.

Semnele acidozei lactice includ:

- respirație amplă, rapidă, dificilă
- somnolență
- senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor
- senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- dureri de stomac.

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semnele acidozei lactice.

Dacă aveți oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau orice alt simptom care vă îngrijorează:

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie combinată a infecției cu HIV dezvoltă o afecțiune numită osteonecroză. În cadrul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către

țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament combinat o perioadă lungă de timp
- dacă au luat concomitent medicamente antiinflamatoare, numite corticosteroizi
- dacă au consumat alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse pot fi evidențiate prin analize ale sângelui

Terapia combinată a infecției cu HIV poate determina, de asemenea:

- concentrații crescute de acid lactic în sânge care, în cazuri rare, pot determina acidoză lactică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare indicat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Combivir

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Combivir

Substanțele active sunt lamivudină și zidovudină. Celelalte componente sunt:

- *nucleul comprimatului*: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (fără gluten), stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal
- *filmul comprimatului*: hipromeloză, dioxid de titan, macrogol 400 și polisorbat 80.

Cum arată Combivir și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Combivir sunt disponibile în cutii, care conțin fie blistere, fie flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare tip de ambalaj conține 60 de comprimate filmate. Comprimatele sunt de culoare albă până la aproape albă, cu linie mediană, în formă de capsulă și sunt gravate cu codul GXFC3 pe ambele fețe.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Franța

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugalia

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>