

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a zidovudinum 300 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 150mg/300mg tableta obsahuje 0,945 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé potahované tablety tvaru tobolky s půlicí rýhou, na obou stranách s vyrytým „GXFC3“.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Combivir je indikován ke kombinované antiretrovirové farmakoterapii pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV) (viz bod 4.2).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce virem HIV.

Combivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

K zajištění podání celé dávky má být tableta nejlépe spolknuta bez drcení. Pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, se mohou tablety rozdrtit a přimíchat do malého množství polotuhé stravy nebo tekutiny, které se má ihned sníst/vypít (viz bod 5.2).

#### Dospělí a dospívající s hmotností alespoň 30 kg

Doporučovaná dávka přípravku Combivir je jedna tableta dvakrát denně.

#### Děti s hmotností 21 kg až 30 kg

Doporučená perorální dávka přípravku Combivir je půlka tablety užitá ráno a jedna celá tableta užitá večer.

#### Děti s hmotností od 14 kg do 21 kg

Doporučená perorální dávka přípravku Combivir je půlka tablety užitá dvakrát denně.

Dávkovací režim u pediatrických pacientů s hmotností 14-30 kg je primárně odvozen od farmakokinetických modelů a podpořen daty získanými z klinických studií užívajících jednotlivé složky, lamivudin a zidovudin. Může se vyskytnout zvýšená farmakokinetická expozice zidovudinem, proto je u těchto pacientů nutné pečlivé sledování bezpečnosti. Pokud se u pacientů s hmotností 21-30 kg vyskytne gastrointestinální nesnášenlivost, může se použít alternativní dávkovací schéma s podáním poloviny tablety třikrát denně, a tím se pokusit zlepšit toleranci.

Tablety přípravku Combivir by neměly být podány dětem s hmotností menší než 14 kg, jelikož dávky pro tuto hmotnost dítěte nemohou být vhodně upravovány. Těmto pacientům by měly být podávány samostatně lamivudin a zidovudin podle předepsaného dávkovacího doporučení pro tyto přípravky. Pro tyto pacienty a pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, jsou lamivudin a zidovudin dostupné ve formě perorálního roztoku.

Je-li nezbytné vysazení jedné z léčivých látek přípravku Combivir nebo snížení její dávky, jsou k dispozici přípravky obsahující pouze lamivudin nebo pouze zidovudin, tablety/tobolky a roztok k perorálnímu podání.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou v důsledku snížené clearance zvýšeny koncentrace lamivudinu a zidovudinu (viz bod 4.4). Při potřebě úpravy dávkování těchto léčiv se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min) doporučuje podávat lamivudin a zidovudin jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

#### Porucha funkce jater

Omezené údaje o pacientech s jaterní cirhózou naznačují, že u pacientů s cirhózou může v důsledku snížené glukuronidace docházet ke kumulaci zidovudinu. Údaje získané sledováním pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že poškození funkce jater nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Pokud je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování zidovudinu, doporučuje se podávat lamivudin a zidovudin jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

#### Úprava dávkování u pacientů s hematologickými nežádoucími reakcemi

Při poklesu hladiny hemoglobinu pod hodnotu 9 g/dl nebo 5,59 mmol/l nebo poklesu počtu neutrofilních leukocytů pod hodnotu  $1,0 \times 10^9/l$  by se dávkování zidovudinu mělo upravit (viz body 4.3 a 4.4). Protože úprava dávkování přípravku Combivir není možná, zidovudin a lamivudin by měly být použity jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

#### Dávkování u starších pacientů

Specifické údaje nejsou k dispozici, doporučuje se však věnovat pacientům této věkové skupiny zvláštní péči s ohledem na změny související se stárnutím, jako je pokles renální funkce a změny hematologických parametrů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Zidovudin je kontraindikován u pacientů s abnormálně nízkým počtem neutrofilních leukocytů ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) nebo s abnormálně nízkými hladinami hemoglobinu ( $< 7,5$  g/dl neboli 4,65 mmol/l). U těchto pacientů je proto kontraindikován také přípravek Combivir (viz bod 4.4).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Do tohoto odstavce jsou zahrnuta zvláštní upozornění a opatření platná pro lamivudin i pro zidovudin. Pro kombinovaný přípravek Combivir neplatí žádná další, dodatečná upozornění ani bezpečnostní opatření.

Doporučuje se, aby v případech vyžadujících úpravu dávkování (viz bod 4.2) byla terapie lamivudinem a zidovudinem vedena souběžnou aplikací těchto léčiv. V těchto případech by se lékaři měli řídit informacemi pro preskripce dotyčných přípravků.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání stavudinu se zidovudinem (viz bod 4.5).

##### Oportunní infekce

U pacientů užívajících přípravek Combivir nebo jakékoli jiné antiretrovirotikum se přesto mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou HIV infekce.

##### Hematologické nežádoucí reakce

U pacientů užívajících zidovudin lze očekávat výskyt anemie, neutropenie a leukopenie (která obvykle bývá sekundární k neutropenii). Tyto reakce se vyskytují častěji při vyšším dávkování zidovudinu (1 200 až 1 500 mg denně) a u pacientů, kteří již před zahájením terapie zidovudinem měli slabou rezervu kostní dřeně, zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV. U pacientů užívajících Combivir je proto zapotřebí pečlivě pravidelně sledovat hematologické parametry (viz bod 4.3). Uvedené hematologické změny obvykle nebývají pozorovány dříve než po čtyřech až šesti týdnech terapie. Obecně se doporučuje, aby se u pacientů s pokročilým symptomatickým onemocněním HIV prováděla vyšetření hematologických parametrů v prvních třech měsících terapie nejméně ve čtrnáctidenních intervalech a potom nejméně jednou měsíčně.

U pacientů s časným onemocněním HIV nebývají hematologické nežádoucí reakce časté. V závislosti na celkovém stavu pacienta lze vyšetření hematologických parametrů provádět ve větších časových odstupech, např. v intervalu jednoho až tří měsíců. U pacientů s těžkou anémií nebo myelosupresí vzniklou v průběhu terapie přípravkem Combivir nebo u pacientů s preexistujícím útlumem funkce kostní dřeně, např. při hladině hemoglobinu  $< 9$  g/dl (5,59 mmol/l) nebo při počtu neutrofilních leukocytů  $< 1,0 \times 10^9/l$  (viz bod 4.2), může být nezbytná dodatečná úprava dávkování zidovudinu. Protože úprava dávkování přípravku Combivir není možná, má být další kombinovaná terapie lamivudinem a zidovudinem vedena souběžnou aplikací těchto léčiv v monokomponentních přípravcích. Lékaři by se měli řídit informacemi pro preskripce těchto přípravků.

##### Pankreatitida

U pacientů léčených lamivudinem a zidovudinem se vzácně vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny terapií antiretrovirotiky, nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Combivir neprodleně zastavena.

##### Laktátová acidóza

Při používání zidovudinu byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater. Časně příznaky (symptomatická hyperlaktatemie) zahrnují benigní gastrointestinální příznaky

(nauzeu, zvracení a bolest břicha), nespecifickou malátnost, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, respirační příznaky (rychlé a/nebo prohloubené dýchání) nebo neurologické příznaky (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou úmrtnost a může být spojována s pankreatitidou, jaterním selháním nebo renálním selháním.

Obecně k vývoji laktátové acidózy dochází po málo nebo několika měsících léčby.

V případě symptomatické laktatemie a metabolické/laktátové acidózy, progredující hepatomegalie nebo rychle se zvyšujících hladin aminotransferáz má být léčba zidovudinem ukončena.

Opatrnosti je třeba při podávání zidovudinu jakémukoli pacientovi (zejména obézní ženě) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a steatózy jater (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti současně infikovaní hepatitidou C a léčeni alfa interferonem a ribavirinem představují zvláštní riziko.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno důkladně sledovat.

### Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

### Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, což se váže k mitochondriální toxicitě. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou spojeny s kumulující se expozicí. Tento úbytek tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích, nemusí být při přechodu na léčbu bez zidovudinu reverzibilní. U pacientů je nutno při léčbě zidovudinem a léčivými přípravky obsahujícími zidovudin (Combivir a Trizivir) pravidelně hodnotit příznaky lipoatrofie. Při podezření na vývoj lipoatrofie je léčbu nutno změnit na jiný režim.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo

zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizovanou a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

### Porucha funkce jater

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a infekce virem hepatitidy B (HBV), další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B jsou dostupné v SPC přípravku Zeffix.

U pacientů se zjevnými známkami poškození funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost zidovudinu stanoveny.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a pacienti léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Zastaví-li se podávání přípravku Combivir pacientům koinfikovaným HBV, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV po dobu 4 měsíců, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy.

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení léčby.

### Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy C

Souběžné podávání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku anemie (viz bod 4.5).

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Combivir nemá být užíván s žádnými jinými přípravky obsahujícími lamivudin ani s přípravky obsahujícími emtricitabin.

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min užívajících přípravek Combivir, může dojít k 1,6 až 3,3násobně vyšší expozici lamivudinu (AUC) než u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min. Nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje z randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících přípravek Combivir s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávali lamivudin v upravené dávce. V původních registračních studiích pro

lamivudin v kombinaci se zidovudinem byly vyšší expozice lamivudinu spojeny s vyšší mírou hematologických toxicit (neutropenie a anémie), nicméně k přerušení léčby kvůli neutropenii nebo anémii došlo u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky související s lamivudinem (jako jsou gastrointestinální a jaterní poruchy).

Pacienti s trvalou clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávají přípravek Combivir, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s lamivudinem, zejména hematologických toxicit. Pokud se vyvine nová nebo zhorší stávající neutropenie nebo anémie, doporučuje se upravit dávku lamivudinu (podle souhrnu údajů o přípravku pro lamivudin), čehož nelze dosáhnout pomocí přípravku Combivir. Pokud je indikována úprava dávky lamivudinu, je třeba léčbu přípravkem Combivir ukončit a k nastavení léčebného režimu použít léčivé přípravky obsahující jednotlivé složky.

#### Pomocné látky

Přípravek Combivir obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Combivir obsahuje lamivudin a zidovudin, proto jsou všechny interakce zjištěné u těchto jednotlivých látek relevantní i pro Combivir. Klinické studie prokázaly, že nejsou žádné klinicky významné interakce mezi lamivudinem a zidovudinem.

Zidovudin je primárně metabolizován enzymy UGT; současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT proto může ovlivnit expozici zidovudinu. Lamivudin je vylučován renálně. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována organickými kationtovými přenašeči (OKP), současné podávání lamivudinu s inhibitory OKP nebo nefrotoxickými léčivy proto může zvýšit expozici lamivudinu.

Lamivudin a zidovudin nejsou významně metabolizovány prostřednictvím enzymů cytochromu P<sub>450</sub> (jako jsou CYP 3A4, CYP 2C9 nebo CYP 2D6), ani neinhibují ani neindukují tento enzymatický systém. Proto je potenciál k interakcím s antiretrovirými inhibitory proteázy, nenukleosidy a ostatními léčivými přípravky metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P<sub>450</sub> nízký.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Následující seznam by neměl být považován za vyčerpávající výčet, ale za zástupce jednotlivých studovaných skupin.

<b>Léčiva podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce Střední geometrická změna (%) (možný mechanismus)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>ANTIRETROVIROVÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Didanosin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Didanosin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Stavudin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Kombinace těchto léčiv se nedoporučuje.
Stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonismus anti-HIV aktivity mezi stavudinem a zidovudinem může vyústit ve snížení účinnosti obou léčiv.	
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
Atovachon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	

Atovachon/zidovudin (750 mg dvakrát denně s jídlem/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 33 % Atovachon AUC ↔	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám.
Klarithromycin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Combivir a klarithromycin se mají podávat odděleně s odstupem nejméně 2 hodiny.
Klarithromycin/zidovudin (500 mg dvakrát denně/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↓ 12 %	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně 5 dní/300 mg jednotlivá dávka)	Lamivudin: AUC ↑ 40 %  Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔  (inhibice organických kationtových přenašečů)	Úprava dávky přípravku Combivir není nutná, pokud pacient netrpí renálním poškozením (viz bod 4.2).  V případě současného podávání s kotrimoxazolem musí být pacienti klinicky sledováni. Vysoké dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu k léčbě pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP) a toxoplazmózy nebyly studovány a nemají být používány.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Kotrimoxazol)/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Flukonazol/zidovudin (400 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 74 %  (inhibice UGT)	
<b>ANTITUBERKULOTIKA</b>		
Rifampicin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Rifampicin/zidovudin (600 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↓ 48 %  (indukce UGT)	
<b>ANTIKNVULZIVA</b>		
Fenobarbital/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Fenobarbital/zidovudin	Interakce nebyly studovány.  Je možné mírné snížení koncentrací zidovudinu v plazmě způsobené indukcí UGT.	
Fenytoin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Je zapotřebí monitorovat koncentrace fenytoinu.
Fenytoin/zidovudin	Fenytoin AUC ↑↓	
Kyselina valproová/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Kyselina valproová/zidovudin (250 mg nebo 500 mg třikrát denně/100 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 80 %  (inhibice UGT)	
<b>ANTIISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ H1 HISTAMINOVÉHO RECEPTORU)</b>		



Ranitidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Ranitidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	Úprava dávky není nutná.
Ranitidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Cimetidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Cimetidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	Úprava dávky není nutná.
Cimetidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>CYTOTOXICKÁ LÉČIVA</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Lamivudin <i>in vitro</i> inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
Methadon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).  U většiny pacientů není potřeba úpravy dávky pravděpodobná, v některých případech však může být zapotřebí nová titrace methadonu.
Methadon/lamivudin (30 až 90 mg jednou denně/200 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↑ 43 % Methadon AUC ↔	
<b>ANTIURATIKA</b>		
Probenecid/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Probenecid/zidovudin (500 mg čtyřikrát denně/2 mg/kg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 106 %  (inhibice UGT)	

RŮZNÉ		
Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku  Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Combivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1.

Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = žádná významná změna; AUC = plocha pod křivkou grafu koncentrace versus čas, C<sub>max</sub> = maximální zaznamenaná koncentrace; CL/F = zdánlivá perorální clearance

Exacerbace anemie způsobená ribavirinem byla hlášena v případech, kdy byl zidovudin součástí režimu užívaného k léčbě HIV, přesný mechanismus však musí být ještě objasněn. Současné podávání ribavirinu a zidovudinu se nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika anemie (viz bod 4.4).

Pokud je zidovudin součástí již stanoveného kombinovaného ART režimu, má být zváženo nahrazení zidovudinu jinou léčivou látkou. Toto je důležité zejména u pacientů s anamnézou anemie způsobené zidovudinem.

Současná léčba, zejména akutní terapie, s potenciálně nefrotoxickými nebo myelosupresivními léčivými přípravky (např. systémový pentamidin, dapson, pyrimethamin, kotrimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin a doxorubicin), může rovněž zvyšovat riziko nežádoucích reakcí na zidovudin. Pokud je současná léčba přípravkem Combivir s některým z uvedených přípravků nezbytná, musí být věnována zvláštní pozornost monitorování renálních funkcí a hematologických parametrů, a pokud je to nutné, dávka jednoho nebo více přípravků musí být snížena.

Omezené údaje z klinických studií nenaznačují významné zvýšení rizika nežádoucích reakcí na zidovudin v kombinaci s kotrimoxazolem (viz informace o interakcích lamivudinu a kotrimoxazolu výše), pentamidinem ve formě aerosolu, pyrimethaminem a acyklovirem v dávkách užívaných k profylaxi.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence, mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

V současnosti bylo prokázáno, že použití zidovudinu u těhotných žen a jeho následující aplikace u novorozenců narozených těmto ženám snížily podíl případů maternálně-fetálního přenosu HIV. Velké množství údajů získaných u těhotných žen užívajících lamivudin nebo zidovudin nenaznačuje malformativní toxicitu (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru pro každou z obou léčivých látek, z nichž více než 2 000 zahrnovalo expozici kombinaci lamivudinu a zidovudinu). Riziko vzniku malformací u lidí je nepravděpodobné, jak vyplývá ze zmíněného velkého množství údajů.

Léčivé látky přípravku Combivir mohou inhibovat replikaci buněčné DNA a v jedné studii se zvířaty bylo prokázáno, že zidovudin je transplacentární kancerogen (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění není znám.

U pacientek infikovaných hepatitidou a zároveň léčených přípravkem obsahujícím lamivudin, jako je Combivir, které v průběhu léčby otěhotní, musí být věnována pozornost možnosti opětovného propuknutí hepatitidy po vysazení lamivudinu.

Mitochondriální dysfunkce: Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

### Kojení

Jak lamivudin tak zidovudin jsou vylučovány do mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím nacházejícím se v séru.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Po podání jednorázové dávky zidovudinu 200 mg ženám infikovaným HIV byly průměrné koncentrace zidovudinu podobné v mléce a séru.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

### Fertilita

Studie fertility provedené u samců i samic laboratorních potkanů prokázaly, že ani zidovudin ani lamivudin nemají vliv na fertilitu. O jejich vlivu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. U mužů bylo prokázáno, že zidovudin neovlivňuje počet, morfologii ani motilitu spermií.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V průběhu terapie onemocnění HIV lamivudinem a zidovudinem, ať už byla tato léčiva užívána samostatně, nebo v kombinaci, byly hlášeny nežádoucí účinky. U mnoha z nich není jasné, zda souvisejí s lamivudinem, zidovudinem nebo širokou paletou léčiv používaných v léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou výsledkem chorobného procesu.

Protože Combivir obsahuje lamivudin a zidovudin, lze očekávat typy a závažnost nežádoucích reakcí souvisejících s oběma těmito léčivy. Nebylo prokázáno, že by jejich souběžná aplikace vedla k přídatným toxickým projevům.

Při užívání zidovudinu byly hlášeny případy laktátové acidózy, občas fatální, obvykle spojené se závažnou hepatomegalií a steatózou jater (viz bod 4.4).

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Pacienty léčené přípravkem Combivir je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Combivir ukončit (viz bod 4.4).

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

## **Lamivudin**

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytů. Četnost je definována jako velmi časté ( $> 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

### Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie.  
*Velmi vzácné:* samostatná aplazie červených krvinek.

### Poruchy metabolismu a výživy

*Velmi vzácné:* laktátová acidóza

### Poruchy nervového systému

*Časté:* bolest hlavy, nespavost.  
*Velmi vzácné:* periferní neuropatie (nebo parestezie).

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Časté:* kašel, nosní symptomy.

### Gastrointestinální poruchy

*Časté:* nauzea, zvracení, abdominální bolesti nebo křeče, diarhoe.  
*Vzácné:* pankreatitidy, zvýšení hladin amyláz v séru.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Méně časté:* přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT).  
*Vzácné:* hepatitis.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* kopřivka, alopecie.  
*Vzácné:* angioedém.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Časté:* artralgie, svalové poruchy.  
*Vzácné:* rhabdomyolýza.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* únava, malátnost, horečka.

### **Zidovudin**

Zdá se, že profil nežádoucích účinků je podobný u dospělých a dospívajících. K nejzávažnějším nežádoucím účinkům patří anemie (vyžadující někdy transfuze), neutropenie a leukopenie. Tyto projevy jsou častější při vyšším dávkování (1 200 až 1 500 mg denně) a u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (zejména u pacientů, kteří již před zahájením terapie měli sníženou funkci kostní dřeně) a zvláště u pacientů s počtem buněk CD4 menším než 100/mm<sup>3</sup> (viz bod 4.4).

Výskyt neutropenie byl rovněž častější u pacientů vykazujících na počátku léčby zidovudinem nízký počet neutrofilních leukocytů, nízké hodnoty hemoglobinu nebo nízké sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytů. Četnost je definována jako velmi časté (> 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Časté:* anemie, neutropenie a leukopenie.  
*Méně časté:* trombocytopenie a pancytopenie (s hypoplazií kostní dřeně).  
*Vzácné:* čistá aplazie červených krvinek.  
*Velmi vzácné:* aplastická anemie.

#### Poruchy metabolismu a výživy

*Vzácné:* laktátová acidóza s absencí hypoxemie, anorexie.

#### Psychiatrické poruchy

*Vzácné:* úzkost a deprese.

#### Poruchy nervového systému

*Velmi časté:* bolesti hlavy.  
*Časté:* závratě.  
*Vzácné:* nespavost, parestézie, somnolence, snížení psychické aktivity, konvulze.

#### Srdeční poruchy

*Vzácné:* kardiomyopatie.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Méně časté:* dyspnoe.

*Vzácné:* kašel.

### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:* nauzea.

*Časté:* zvracení, abdominální bolesti nebo diarhoe.

*Méně časté:* plynatost.

*Vzácné:* pigmentace sliznice dutiny ústní, zvrácené chutě a dyspepsie. Pankreatitida.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Časté:* zvýšení krevních hladin jaterních enzymů a bilirubinu.

*Vzácné:* porucha funkce jater jako těžká hepatomegalie se steatózou.

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Méně časté:* exantém a pruritus.

*Časté:* pigmentace nehtů a kůže, kopřivka a pocení.

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Časté:* myalgie.

*Méně časté:* myopatie.

### Poruchy ledvin a močových cest

*Vzácné:* častější močení.

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

*Vzácné:* gynekomastie.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* malátnost.

*Méně časté:* horečka, generalizované bolesti a asténie.

*Vzácné:* zimnice, bolesti na hrudi a syndrom podobný chřipce.

Dostupné údaje ze studií kontrolovaných placebem i z otevřených studií svědčí o tom, že výskyt nauzey a jiných často hlášených klinických nežádoucích příhod v prvních několika týdnech terapie zidovudinem klesá s postupujícím časem.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním přípravku Combivir jsou omezené. Při akutním předávkování zidovudinem ani při akutním předávkování lamivudinem nebyly zjištěny žádné specifické příznaky, než jaké jsou zde uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován se zaměřením na známky toxických projevů (viz bod 4.8) a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Jelikož je lamivudin dialyzovatelný, v léčbě předávkování by se mohla použít kontinuální hemodialýza, i když to nebylo studováno. Zdá se, že hemodialýza a peritoneální dialýza mají na eliminaci zidovudinu jen omezený vliv, urychlují však eliminaci jeho glukuronidovaného metabolitu. Podrobnější údaje by lékaře měl získat v informacích pro preskripci jednotlivých přípravků lamivudinu a zidovudinu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### Farmakoterapeutická skupina

Antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR01.

Lamivudin a zidovudin jsou nukleosidové analogy působící proti HIV. Navíc lamivudin působí také proti viru hepatitidy B (HBV). Obě léčivé látky jsou nitrobenzylně metabolizovány na aktivní formy lamivudin 5'-trifosfát (TP) a zidovudin 5'-TP. Jejich hlavním účinkem je ukončení řetězce virové reverzní transkriptázy. Lamivudin-TP a zidovudin-TP působí selektivní inhibicí replikace viru HIV-1 a HIV-2 *in vitro*. Lamivudin je také účinný u zidovudin rezistentních klinicky izolovaných forem HIV. *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a nevirapin). *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek zidovudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a interferon-alfa).

Rezistence HIV-1 na lamivudin zahrnuje změnu aminokyseliny M184V poblíž aktivního místa virové reverzní transkriptázy (RT). Tato rezistentní varianta HIV-1 se vyskytuje jak *in vitro*, tak i u infikovaných pacientů léčených antiretrovirovým režimem obsahujícím lamivudin. Mutanty M184V mají významně sníženou citlivost na lamivudin a vykazují sníženou schopnost virové replikace *in vitro*. Z *in vitro* studií vyplývá, že virus rezistentní k zidovudinu se může stát zidovudin senzitivním, pokud současně získá rezistenci k lamivudinu. Klinický význam těchto nálezů není zcela objasněn.

Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby nukleosidovým inhibítorem reverzní transkriptázy (NRTI) s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Zkřížená rezistence daná M184V RT je omezena jen na antiretrovirové přípravky ze skupiny nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si uchovávají svou antiretrovirovou účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním na lamivudin. Abakavir si uchovává svou antiretrovirovou účinnost proti HIV-1, když je rezistence k lamivudinu vyvolána jen mutací M184V. Mutanta M184V RT vykazuje 4násobně nižší citlivost na didanosin; klinický význam těchto nálezů není znám. Neexistuje standardní metoda testování citlivosti *in vitro*, a tak se výsledky mohou lišit na základě metodických faktorů.

Lamivudin vykazuje nízkou *in vitro* cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, zavedeným buněčným liniím lymfocytů a monocytů-makrofágů a různým zárodečným buňkám kostní dřeně.

Rezistence k thymidinovým analogům, z nichž jedním je zidovudin, je dobře prozkoumána a vyvolána vzestupnou kumulací až 6 specifických mutací reverzní transkriptázy HIV v kodonech 41, 67, 70, 210, 215 a 219. Viry získávají fenotypovou rezistenci k thymidinovým analogům kombinací mutací na kodonech 41 a 215 nebo nabytím alespoň 4 ze 6 mutací. Tyto mutace vedoucí k rezistenci k thymidinovým analogům samy o sobě nevyvolávají vysokou hladinu zkřížené rezistence k ostatním nukleosidům, což umožňuje následné užití jiných schválených inhibitorů reverzní transkriptázy.

Dva druhy mutací s mnohočetnou lékovou rezistencí, první charakterizovaný mutacemi HIV reverzní transkriptázy v kodonech 62, 75, 77, 116 a 151 a druhý zahrnující mutaci T69S a vmezeření 6 párů bází na stejném místě, vedou k fenotypové rezistenci k AZT stejně jako k ostatním schváleným inhibitorům nukleosidové reverzní transkriptázy. Kterýkoliv z těchto 2 druhů mutací závažně ovlivňuje budoucí léčebné možnosti.

### Klinické zkušenosti

Klinické studie ukázaly, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou zátěž HIV-1 a zvyšuje počet buněk CD4. Závěry klinických dat svědčí o tom, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem výrazně snižuje riziko progresu choroby a úmrtnost.

Lamivudin a zidovudin byly široce užívány jako součást antiretrovirové kombinované léčby s dalšími antiretrovirovými léčivými stejnými (NRTI) i jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Antiretrovirová léčba složená z více léčiv a obsahující lamivudin byla účinná u pacientů před tím neléčených, jakož i u pacientů infikovaných virem obsahujícími mutaci M184V.

Výsledky klinických studií ukazují, že lamivudin a zidovudin zpožďují objevení se izolované rezistence proti zidovudinu u pacientů bez předchozí antiretrovirové léčby. Pacienti léčení lamivudinem a zidovudinem s nebo bez přídatné antiretrovirové léčby a mající již přítomnu M184V mutantu viru mají také oddálení nástupu mutací, které vedou k rezistenci na zidovudin a stavudin (Analogní mutace thymidinu; TAM).

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV k lamivudinu a zidovudinu a klinickou odpovědí na léčbu obsahující lamivudin a zidovudin je stále ještě předmětem výzkumu.

Lamivudin v dávce 100 mg jednou denně byl účinný i v léčbě chronické infekce HBV u dospělých pacientů (podrobnosti týkající se klinických studií viz informace o preskripci přípravku Zeffix). Bylo však zjištěno, že v léčbě HIV infekce je účinná pouze dávka 300 mg lamivudinu denně (v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami).

Lamivudin nebyl zvlášť zkoumán u pacientů současně infikovaných HIV a HBV.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Lamivudin a zidovudin se dobře vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost po perorálním podání u dospělých je u lamivudinu v rozmezí 80 až 85 % a u zidovudinu v rozmezí 60 až 70 %.

Bioekvivalenční studie porovnávala Combivir se společně užitými tabletami s obsahem 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu. V rámci této studie byl sledován také vliv potravy na rychlost a rozsah absorpce. Prokázalo se, že při užití nalačno je přípravek Combivir bioekvivalentní společně užitým tabletám s obsahem 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu.



Po aplikaci jednotlivé dávky přípravku Combivir zdravým dobrovolníkům činily průměrné (CV) hodnoty lamivudinu a zidovudinu  $C_{\max}$  1,6  $\mu\text{g/ml}$  (32 %) a 0,6  $\mu\text{g/ml}$  (40 %) a odpovídající hodnoty AUC byly 6,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (20 %) a 2,4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %). Medián (v závorce je uvedeno rozpětí) hodnot  $t_{\max}$  byl u lamivudinu 0,75 (0,50-2,00) hodiny a u zidovudinu 0,50 (0,25-2,00) hodiny. Rozsah absorpce lamivudinu a zidovudinu ( $AUC_{\infty}$ ) a odhadované hodnoty poločasu po aplikaci přípravku Combivir zároveň s jídlem byly podobné hodnotám zjištěným při podávání nalačno, i když rychlost absorpce ( $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ) byla menší. Na základě těchto údajů lze přípravek Combivir podávat zároveň s jídlem i nalačno.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyziiochemických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrťí a do úst přenesení 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

### Distribuce

Studie nitrožilní aplikace lamivudinu a zidovudinu prokázaly, že průměrný zdánlivý distribuční objem činí u lamivudinu 1,3 l/kg a u zidovudinu 1,6 l/kg. Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v rozmezí terapeutických dávek a omezenou vazbu na hlavní plazmatickou bílkovinu – albumin (< 36 % na sérový albumin *in vitro*). Zidovudin se na plazmatické proteiny váže z 34 % až 38 %. Lékové interakce spočívající ve vytěsňování z vazby na plazmatické proteiny se u přípravku Combivir nepředpokládají.

Získané údaje prokazují, že lamivudin a zidovudin pronikají do centrálního nervového systému (CNS) a dostávají se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrné poměry koncentrací v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byly u lamivudinu přibližně 0,12 a u zidovudinu přibližně 0,5. Skutečný rozsah pronikání lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti však dosud nejsou známy.

### Biotransformace

Metabolizace lamivudinu je podružnou cestou jeho eliminace. Lamivudin je odstraňován z krevní plazmy převážně renální exkrecí v metabolicky intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí je u lamivudinu nízká, vzhledem k malému rozsahu jeho hepatální biotransformace (5-10 %) a k jeho omezené vazbě na plazmatické proteiny.

Hlavním metabolitem zidovudinu v plazmě i v moči je jeho 5'-glukuronid, který představuje přibližně 50-80 % podané dávky eliminované renální exkrecí. Po nitrožilním podání zidovudinu byl jako jeho metabolit identifikován 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT).

### Eliminace

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 18 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní část (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min je nezbytná redukce dávkování (viz bod 4.2).

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu vyšší.

### Farmakokinetika u dětí

U dětí starších než 5-6 měsíců je farmakokinetický profil zidovudinu podobný jako u dospělých. Zidovudin je dobře absorbován ze střeva a ve všech studovaných hladinách dávky u dospělých a dětí se biologická dostupnost pohybovala mezi 60-74 % s průměrem 65 %.  $C_{ssmax}$  hladiny byly 4,45  $\mu\text{M}$  (1,19  $\mu\text{g/ml}$ ) při dávce 120 mg zidovudinu (v roztoku)/ $\text{m}^2$  tělesného povrchu a 7,7  $\mu\text{M}$  (2,06  $\mu\text{g/ml}$ ) při dávce 180 mg/ $\text{m}^2$  tělesného povrchu. Dávkování 180 mg/ $\text{m}^2$  čtyřikrát denně u dětí vytvářelo podobnou systémovou expozicí (AUC 0-24 byla 40,0 h. $\mu\text{M}$  nebo 10,7 h. $\mu\text{g/ml}$ ) jako dávky 200 mg šestkrát denně u dospělých (40,7 hodin  $\mu\text{M}$  nebo 10,9 hodin  $\mu\text{g/ml}$ ).

U šesti HIV infikovaných dětí ve věku od 2 do 13 let byla hodnocena farmakokinetika zidovudinu v plazmě při podávání 120 mg/ $\text{m}^2$  zidovudinu třikrát denně a poté po změně na 180 mg/ $\text{m}^2$  dvakrát denně. Systémová expozice (denní AUC a  $C_{max}$ ) v plazmě při režimu podávání dvakrát denně se jevila ekvivalentní hodnotám expozice při podávání stejné celkové denní dávky podané ve třech rozdělených dávkách.

Farmakokinetika lamivudinu u pediatrických pacientů je obecně podobná jako u dospělých. U pediatrických pacientů mladších než 12 let však byla nižší absolutní biologická dostupnost (jejíž hodnota je u dospělých přibližně 55 až 65 %). Kromě toho byly u mladších pediatrických pacientů vyšší hodnoty systémové clearance, ale s přibývajícím věkem se snižovaly, až se kolem 12. roku věku přiblížily hodnotám dospělých. Vzhledem k těmto rozdílům jsou doporučenou dávkou lamivudinu pro děti (starší než tři měsíce a s hmotností méně než 30 kg) 4 mg/kg dvakrát denně. Touto dávkou se dosáhne průměrné hodnoty AUC<sub>0-12</sub>, která je v rozsahu přibližně od 3,800 do 5,300 ng.h/ml. Nedávné výsledky ukazují, že expozice u dětí < 6 let může být snižena o zhruba 30 % ve srovnání s jinými věkovými skupinami. Další údaje zabývající se tímto problémem jsou průběžně očekávány. Nicméně v současnosti dostupné údaje nenaznačují, že by byl lamivudin v této věkové skupině méně účinný.

#### Farmakokinetika v těhotenství

Farmakokinetika lamivudinu i zidovudinu u těhotných žen byla podobná jako u netěhotných.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Klinicky relevantní účinky lamivudinu a zidovudinu podávaných v kombinaci jsou anemie, neutropenie a leukopenie.

#### Mutagenita a kancerogenita

V testech na bakteriích ani lamivudin ani zidovudin nevyvolaly mutagenní účinky, avšak, stejně jako jiné nukleosidové analogy, inhibují replikaci buněčné DNA *in vitro* v savčích testech, jako je test myšího lymfomu.

Lamivudin nebyl ve studiích *in vivo* genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace přibližně 40krát až 50krát vyšší, než jsou klinické plazmatické hladiny. Zidovudin při opakovaném perorálním podání v mikronukleárním testu u myši vykázal klastogenní účinky. Rovněž byl pozorován větší počet chromozomálních zlomů v lymfocytech periferní krve pacientů trpících syndromem získané imunodeficience (AIDS) a léčených zidovudinem.

Pilotní studie prokázala, že zidovudin je začleněn do DNA jádra leukocytů u dospělých, včetně těhotných žen, kteří užívají zidovudin k léčbě HIV infekce nebo k prevenci přenosu viru z matky na dítě. Zidovudin byl rovněž začleněn do DNA leukocytů u kojenců matek léčených zidovudinem. Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní humánní. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových DNA analogů měl vyšší úroveň jejich včlenění do mnohočetných fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Hodnocení kancerogenního potenciálu kombinace lamivudinu a zidovudinu nebyla testována.

V dlouhodobých testech na kancerogenitu perorálně podávaného lamivudinu u potkanů a myší nebyly prokázány žádné známky kancerogenního potenciálu.

V testech na kancerogenitu perorálně podávaného zidovudinu u potkanů a myší byly pozorovány pozdní vaginální epitelální tumory. Následující intravaginální studie kancerogenity potvrdila hypotézu, že vaginální tumory byly následkem dlouhodobé lokální expozice vaginálního epitelu hlodavců vysokým koncentracím metabolicky intaktního zidovudinu v moči. U jedinců obou pohlaví obou zvířecích druhů nebyly pozorovány žádné jiné tumory související s aplikací zidovudinu.

Dále byly uskutečněny dvě studie transplacentární kancerogenity u myší. V jedné studii, provedené v US National Cancer Institute, byl zidovudin aplikován v maximálních snášených dávkách březím myším samicím od 12. do 18. dne gestace. U jejich potomků, kteří byli exponováni nejvyšším dávkám (420 mg/kg tělesné hmotnosti březí samice), byl jeden rok po narození zjištěn zvýšený výskyt tumorů plic, jater a samičího rozmnožovacího ústrojí.

Ve druhé studii byl myším podáván zidovudin v dávkách až 40 mg/kg po dobu 24 měsíců, přičemž expozice byla zahájena prenatálně v 10. dnu gestace. Nález související s léčivem byly omezeny na pozdní vaginální epitelální tumory, jejichž četnost výskytu i doba jejich vzniku byly podobné jako ve standardním testu na kancerogenitu perorálního zidovudinu. Tato druhá studie tedy nepotvrdila, že by zidovudin působil jako transplacentární kancerogen.

Klinický význam těchto zjištění sice není znám, ale tato data naznačují, že potenciální klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u lidí.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo prokázáno, že lamivudin, byl-li podáván březím králičím samicím, způsobil vzestup časné embryonální letality, a to při relativně malých systémových expozicích, srovnatelných s expozicemi dosahovanými u lidí. Po podávání lamivudinu březím potkaním samicím nebyl tento efekt pozorován, a to ani při velmi velké systémové expozici. Zidovudin měl podobný efekt u obou uvedených druhů experimentálních zvířat, ale pouze při velmi velkých systémových expozicích. Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní. Zidovudin podávaný březím potkaním samicím v období organogeneze způsobil vyšší výskyt malformací při dávkách toxických pro matku; při nízkých dávkách nebyly zjištěny známky fetálních abnormalit.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza (E460),  
sodná sůl karboxymethylškrobu,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý,  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

hypromelosa (E464),  
oxid titaničitý (E171),  
makrogol 400,  
polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabičky obsahující neprůhledné polyvinylchlorid/foliové blistry. Krabičky obsahující bílou lahvičku z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedno balení obsahuje 60 potahovaných tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. března 1998  
Datum posledního prodloužení registrace: 13. února 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobceů odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety  
lamivudinum/zidovudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet  
Tablety s půlicí rýhou.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/058/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

combivir

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety  
lamivudinum/zidovudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet  
Tableta s půlicí rýhou.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/058/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU BLISTRŮ

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety  
lamivudinum/zidovudinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet  
Tablety s půlicí rýhou.

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/058/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

combivir

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Combivir 150 mg/300 mg tablety  
lamivudinum/zidovudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety *Lamivudinum/zidovudinum*

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Combivir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Combivir užívat
3. Jak se Combivir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Combivir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Combivir a k čemu se používá

**Přípravek Combivir je určený k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficience) u dospělých a dětí.**

Přípravek Combivir obsahuje dvě léčivé látky, které se používají k léčbě infekce HIV: lamivudin a zidovudin. Obě patří do skupiny antiretrovirových léků, které se nazývají *inhibitory reverzní transkriptázy ze skupiny nukleosidových analogů* (NRTI).

Přípravek Combivir nevyhladí infekci HIV úplně, sníží však množství viru v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou druhem bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti infekci.

Ne všichni pacienti reagují na léčbu přípravkem Combivir stejným způsobem. Lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Combivir užívat

##### Neužívejte přípravek Combivir

- jestliže jste **alergický(á)** na lamivudin nebo zidovudin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodě 6*).
  - jestliže máte **velmi nízký počet červených krvinek** (*anemie*) nebo **velmi nízký počet bílých krvinek** (*neutropenie*).
- Poradte se se svým lékařem, pokud máte zdravotní problémy uvedené výše.**

##### Zvláštní opatření při použití přípravku Combivir je zapotřebí

U některých pacientů, kteří užívají přípravek Combivir nebo další kombinovanou léčbu HIV infekce, je zvýšené riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Je nutné, abyste si byl(a) vědom(a) většího rizika:

- pokud jste někdy měl(a) **onemocnění jater**, včetně hepatitidy typu B nebo C (virový zánět jater typu B nebo C) (pokud máte infekci virem hepatitidy typu B, nepřestávejte přípravek Combivir užívat bez toho, že byste se poradil(a) se svým lékařem, protože hepatitida by se mohla vrátit zpět);
- pokud máte **onemocnění ledvin**;
- pokud trpíte **výraznou nadváhou** (zvláště pokud jste žena).

**Poradte se se svým lékařem, pokud se Vás cokoli z toho týká.** Váš lékař rozhodne, zda jsou léčivé látky obsažené v přípravku Combivir pro Vás vhodné. Je možné, že v době užívání přípravku Combivir bude potřeba provádět některá další vyšetření, např. krevní testy. Pro další informace viz bod 4.

### **Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Combivir neobjeví důležité příznaky**

U některých pacientů užívajících léčiva proti infekci virem HIV dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Je zapotřebí, abyste byl(a) informován(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Combivir věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

**Přečtěte si informace v odstavci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.**

### **Další léčivé přípravky a Combivir**

**Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, nebo jste užíval(a) v nedávné době,** včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře či lékárníka, pokud během léčby přípravkem Combivir začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

### **Následující léky se nemají s přípravkem Combivir užívat:**

- jiné léčivé přípravky obsahující lamivudin, používané k léčbě **infekce virem HIV** nebo **hepatitidy B**;
- emtricitabin, používaný k léčbě **HIV infekce**;
- stavudin, používaný k léčbě **HIV infekce**;
- ribavirin nebo injekce gancikloviru, používané k léčbě **virových infekcí**;
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, což je antibiotikum;
- kladribin, užívaný k léčbě **vlasatobuněčné leukemie**.

**Informujte svého lékaře,** pokud je Vám kterékoli z výše uvedených léčiv podáváno.

**Některé léky mohou způsobit, že se u Vás s větší pravděpodobností objeví nežádoucí účinky, nebo mohou nežádoucí účinky zhoršovat.**

Patří mezi ně:

- valproát sodný, k léčbě **epilepsie**;
- interferon, k léčbě **virových infekcí**;
- pyrimethamin, k léčbě **malárie** a dalších parazitárních infekcí;
- dapson, k prevenci **pneumonie** (zápalu plic) a k léčbě kožních infekcí;
- flukonazol nebo flucytosin, k léčbě **plísňových infekcí**, jako jsou **kvasinky**;
- pentamidin nebo atovachon, k léčbě parazitárních infekcí, jako je pneumonie (zápal plic) způsobená patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovaná jako **PCP**);
- amfotericin nebo kotrimoxazol, k léčbě **plísňových nebo bakteriálních infekcí**;
- probenecid, k léčbě **dnů** nebo podobných onemocnění a podávaný s určitými antibiotiky ke zlepšení jejich účinku;
- **methadon**, užívaný jako **léčba závislosti na heroinu**;
- vinkristin, vinblastin nebo doxorubicin, k léčbě nádorového onemocnění.

**Informujte svého lékaře,** pokud je Vám kterékoli z výše uvedených léčiv podáváno.

## Některé léky mohou s přípravkem Combivir vzájemně působit

Patří mezi ně:

- **klarithromycin**, antibiotikum.

Pokud užíváte klarithromycin, vezměte si jeho dávku alespoň 2 hodiny před tím nebo poté, co užíváte přípravek Combivir.

- **fenytoin**, k léčbě epilepsie.

**Informujte svého lékaře**, pokud užíváte fenytoin. Lékař může v tomto případě potřebovat monitorovat Váš zdravotní stav během současné léčby přípravkem Combivir.

- léčivé přípravky (většinou tekuté) **obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy** (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně.

**Informujte svého lékaře** nebo lékárníka, pokud užíváte cokoli z výše uvedeného.

## Těhotenství

Pokud jste těhotná, pokud otěhotníte nebo pokud těhotenství plánujete, promluvte si se svým lékařem o možných rizicích a přínosech vyplývajících z užívání přípravku Combivir pro Vás a pro Vaše dítě.

Přípravek Combivir a podobné léky mohou u nenarozeného dítěte způsobit nežádoucí účinky.

**Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Combivir**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

## Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Malé množství složek přípravku Combivir může také přecházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

**Přípravek Combivir může způsobovat závratě** a může mít další nežádoucí účinky, které snižují pozornost.

**Neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje**, pokud se necítíte dobře.

## Přípravek obsahuje sodík

- Přípravek Combivir obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 3. Jak se Combivir užívá

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety Combivir spolkněte a zapijte vodou. Tablety lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

Nejste-li schopen (schopna) tabletu(y) polykat, můžete ji(je) rozdrtit a přidat k malému množství jídla nebo nápoje. Celou dávku je pak třeba okamžitě spolknout.

## Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem

Přípravek Combivir pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Aby mohl zabránit ve zhoršování nemoci, je třeba ho užívat každý den. I tak se ale u Vás mohou rozvinout další infekce a onemocnění, která souvisejí s infekcí virem HIV.

**Je důležité, abyste zůstal(a) v kontaktu se svým lékařem a abyste neukončoval(a) léčbu přípravkem Combivir dříve, než se poradíte se svým lékařem.**

**Kolik přípravku se užívá**

**Dospělí a děti s hmotností 30 kg a více:**

**Obvyklá dávka přípravku Combivir je jedna tableta 2x denně.**

Užívejte tablety vždy ve stejný čas a ponechejte mezi nimi rozestup přibližně 12 hodin.

**Děti s hmotností mezi 21 a 30 kg:**

Obvyklá úvodní dávka přípravku Combivir je půl tablety (1/2) ráno a jedna celá tableta večer.

**Děti s hmotností mezi 14 a 21 kg:**

Obvyklá úvodní dávka přípravku Combivir je půl tablety (1/2) ráno a půl tablety (1/2) večer.

Děti s hmotností nižší než 14 kg mají lamivudin a zidovudin (složky přípravku Combivir) užívat odděleně.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Combivir, než jste měl(a)**

Pokud jste omylem užil(a) více přípravku Combivir, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo se obraťte na pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Combivir**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte v léčbě jako dříve. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba přípravkem Combivir často způsobuje úbytek tuku z nohou, paží a obličeje (lipoatrofie). Ukázalo se, že tento úbytek tělesného tuku se po ukončení podávání zidovudinu nevrátí úplně do původního stavu. Váš lékař u Vás bude sledovat známky lipoatrofie. Oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakýkoli úbytek tuku z nohou, paží a obličeje. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno Combivir přestat podávat a Vaši léčbu HIV změnit.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé nežádoucí účinky byly způsobeny přípravkem Combivir nebo jinými léčivými, která souběžně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

**Stejně jako nežádoucí účinky přípravku Combivir shrnuté níže, mohou se v průběhu kombinované léčby infekce virem HIV rozvinout i další zdravotní potíže.**

Je důležité, abyste si přečetla(a) další informace v tomto bodě s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

**Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **více než 1 osobu z 10:**

- bolest hlavy;
- nevolnost (*nauzea*).

### Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10:**

- zvracení;
- průjem;
- bolesti břicha;
- ztráta chuti k jídlu;
- pocit závratí;
- únava a nedostatek energie;
- horečka (vysoká teplota);
- celkový pocit nemoci;
- nespavost (*insomnie*);
- bolest svalů a nepříjemný pocit ve svalech;
- bolest kloubů;
- kašel;
- dráždění v nose nebo rýma;
- kožní vyrážka;
- ztráta vlasů (*alopecie*).

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- nízký počet červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie* nebo *leukopenie*);
- zvýšení hladiny jaterních enzymů;
- zvýšené množství *bilirubinu* v krvi (látka, která je tvořena v játrech), která může způsobovat žlutavé zbarvení kůže.

### Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu ze 100:**

- pocit dušnosti;
- plynatost (*flatulence*);
- svědění;
- svalová slabost.

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- snížení počtu krevních destiček, které se podílejí na srážení krve (*trombocytopenie*) nebo snížení počtu všech druhů krevních buněk (*pancytopenie*).

### Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 1 000:**

- závažná alergická reakce způsobující otok obličeje, jazyka a hrdla, což může vést k obtížnému polykání nebo dýchání (dušnosti);
- jaterní poruchy, jako je žloutenka, zvětšení jater nebo jejich ztukovatění, zánět (*hepatitida*);
- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi, viz další bod „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“);
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- bolest na hrudi, onemocnění srdečního svalu (*kardiomyopatie*);
- křeče (*konvulze*);
- pocit deprese nebo úzkosti, neschopnost koncentrace, pocit ospalosti;
- poruchy trávení a poruchy chuti;

- změna barvy nehtů, kůže nebo sliznice uvnitř dutiny ústní;
- příznaky podobné chřipce – zimnice a pocení;
- abnormální pocity na kůži (brnění či mravenčení);
- pocit slabosti končetin;
- rozpad svalové tkáně;
- snížení citlivosti;
- častější močení;
- zvětšení prsů u mužů.

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- zvýšení hladiny enzymu nazývaného amyláza;
- selhání tvorby nových červených krvinek v kostní dřeni (*aplasie červených krvinek*).

### **Velmi vzácné nežádoucí účinky**

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10 000**:

Velmi vzácný nežádoucí účinek, který se může projevit v krevních testech, je:

- selhání tvorby nových červených nebo bílých krvinek v kostní dřeni (*aplastická anemie*).

### **Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**.

### **Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV**

Kombinovaná léčba, jako je např. přípravek Combivir, může způsobovat další zdravotní potíže, které se mohou objevit v průběhu léčby infekce virem HIV.

### **Staré infekce mohou znovu propuknout**

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (oportunní infekce). Pokud tito pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré, skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může začít proti těmto infekcím bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud se u Vás projeví jakékoli příznaky infekce v průběhu užívání přípravku Combivir:

**Sdělte to okamžitě svému lékaři.** Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

### **Laktátová acidóza je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek**

U některých osob užívajících přípravek Combivir se může vyvinout stav zvaný laktátová acidóza spolu se zvětšením jater.

Laktátová acidóza je způsobena hromaděním kyseliny mléčné v těle. Je vzácná, ale pokud se objeví, je to obvykle v průběhu několika prvních měsíců léčby. Může být život ohrožující, protože může vést k selhání vnitřních orgánů. Laktátová acidóza se s větší pravděpodobností objeví u osob, které mají onemocnění jater, nebo u obézních osob (s výraznou nadváhou), zvláště u žen.

**Příznaky laktátové acidózy zahrnují:**

- hluboké, zrychlené a obtížné dýchání;
- ospalost (netečnost);
- pocit snížené citlivosti nebo slabosti končetin;
- nevolnost (nauzea) a zvracení;
- bolesti břicha.

V průběhu léčby Vás lékař bude pečlivě sledovat s ohledem na přítomnost příznaků laktátové acidózy. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z příznaků zmíněných výše nebo pokud Vás některý z jiných příznaků znepokojuje:

**Navštivte co nejdříve svého lékaře.**

**Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi**

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáň odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky, nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;
- pokud je jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

**Příznaky osteonekrózy jsou:**

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků:

**Sdělte to svému lékaři.**

**Další příznaky, které se mohou projevit v krevních testech**

Kombinovaná léčba infekce virem HIV může rovněž způsobit:

- zvýšení hladiny kyseliny mléčné v krvi, což může ve velmi vzácných případech vést až k laktátové acidóze.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak Combivir uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Combivir obsahuje

Léčivými látkami jsou lamivudinum a zidovudinum. Pomocnými látkami jsou:

- *jádro tablety*: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (bez glutenu), magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý;
- *potahová vrstva tablety*: hypromelosa, oxid titaničitý, makrogol 400 a polysorbát 80.

### Jak Combivir vypadá a co obsahuje toto balení

Combivir potahované tablety se dodávají v krabičkách obsahujících balení s blistry nebo lahvičkami s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedno balení obsahuje 60 tablet. Tablety jsou bílé nebo téměř bílé, mají tvar tobolky s půlicí rýhou a na obou stranách jsou označeny kódem GXFC3.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

#### Výrobce

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

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### 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 8006500

#### Deutschland

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

#### Nederland

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



**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

**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

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40800672524

**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)31 67 09 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>