

## **UPUTSTVO ZA LEK**

**Combivir®**, 150 mg/300 mg, film tablete  
lamivudin/zidovudin

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Combivir i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Combivir
3. Kako se uzima lek Combivir
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Combivir
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Combivir i čemu je namenjen

**Lek Combivir se primenjuje u terapiji HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcije kod odraslih osoba i dece.**

Lek Combivir sadrži dve aktivne supstance koje se primenjuju u lečenju HIV infekcije: lamivudin i zidovudin. Navedene aktivne supstance pripadaju grupi antiretrovirusnih lekova koji se nazivaju *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Lek Combivir ne dovodi do potpunog izlečenja od HIV infekcije; već smanjuje količinu virusa u organizmu i održava je na niskom nivou. Takođe, istovremeno povećava broj CD4 ćelija u Vašoj krvi. CD4 ćelije predstavljaju tip belih krvnih ćelija koje su važne u odbrani organizma od infekcija.

Ne odgovaraju svi pacijenti na isti način na primenu terapije lekom Combivir. Vaš lekar će pratiti efikasnost primenjene terapije.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Combivir

**Lek Combivir ne smete koristiti:**

- Ukoliko ste **alergični** na lamivudin ili zidovudin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (*navedene u odeljku 6*).
- ukoliko imate **veoma mali broj crvenih krvnih ćelija (anemija) ili veoma mali broj belih krvnih ćelija (neutropenija)**

**Proverite sa Vašim lekarom** ukoliko mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

**Upozorenja i mere opreza:**

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Combivir.

Pojedine osobe koje upotrebljavaju lek Combivir ili drugu kombinovanu terapiju za HIV infekcije se nalaze u povećanom riziku od pojave ozbiljnih neželjenih dejstava. S obzirom na to, potrebno je da imate u vidu dodatne rizike:

- ukoliko ste ikada imali **oboljenje jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ukoliko imate infekciju hepatitisom B, ne prekidajte sa primenom leka Combivir bez saveta Vašeg lekara, jer može doći do ponovnog javljanja hepatitisa)
- ukoliko imate **oboljenje bubrega**
- ukoliko imate izrazito **povećanu telesnu masu** (posebno ukoliko ste žena)

**Porazgovarajte sa Vašim lekarom ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas.** Vaš lekar će odlučiti da li je primena aktivnih supstanci odgovarajuća u Vašem slučaju. Mogu Vam biti potrebni dodatni pregledi, uključujući laboratorijske analize krvi, dok uzimate Vaš lek. Videti odeljak 4 za više informacija.

**Obratite pažnju na pojavu važnih simptoma**

Kod pojedinih osoba koje uzimaju lekove za lečenje HIV infekcije dolazi do razvoja drugih stanja, koja mogu biti ozbiljnog karaktera. Potrebno je da budete obavješteni o važnim znacima i simptomima, čiju pojavu je potrebno da pratite tokom upotrebe leka Combivir.

**Pročitajte informacije u odeljku "Ostala moguća neželjena dejstva kombinovane terapije HIV infekcije" u Odeljku 4 ovog uputstva.**

**Zaštitite druge ljude**

HIV infekcija se prenosi seksualnim kontaktom sa osobom koja ima infekciju ili prenosom putem inficirane krvi (na primer, korišćenjem zajedničke injekcione igle). HIV virus možete preneti dok primenjujete ovaj lek, iako je rizik smanjen efikasnom antiretrovirusnom terapijom.

Porazgovarajte sa Vašim lekarom o potrebnim merama opreza kako biste sprečili prenos infekcije na druge osobe.

## Drugi lekovi i Combivir

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Setite se da obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko počnete sa primenom novog leka tokom primene leka Combivir.

### Sledeće lekove ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa lekom Combivir:

- druge lekove koji sadrže lamivudin, koji se primenjuju u terapiji **HIV infekcije ili infekcije hepatitisom B**
- emtricitabin, za lečenje **HIV infekcije**
- stavudin, za lečenje **HIV infekcije**
- ribavirin ili injekcije ganciklovira za lečenje **virusnih infekcija**
- visoke doze **kotrimoksazola**, antibiotika
- kladribin, koji se primenjuje u lečenju **leukemije vlasastih ćelija**

Obavestite Vašeg lekara ukoliko ste lečeni nekim od navedenih lekova.

**Pri primeni pojedinih lekova može doći do pojave neželjenih dejstava sa većom verovatnoćom ili može doći do pogoršanja postojećih neželjenih dejstava.**

### Navedeno uključuje:

- natrijum valproat, za lečenje **epilepsije**
- interferon, za lečenje **virusnih infekcija**
- pirimetamin, za lečenje **malariae** i ostalih parazitarnih infekcija
- dapson, za sprečavanje nastanka **zapaljenja pluća** i lečenje infekcija kože
- flukonazol ili flucitozin, za lečenje **gljivičnih infekcija**, kao što je **kandida**
- pentamidin ili atovakvon za lečenje parazitarnih infekcija kao što je pneumonija izazvana bakterijom *Pneumocystis jirovecii* (često poznata kao **PCP**)
- amfotericin ili kotrimoksazol, za lečenje **gljivičnih i bakterijskih infekcija**
- probenecid, za lečenje **gihta** i sličnih stanja, uz primenu pojedinih antibiotika kako bi se pojačalo dejstvo
- **metadon**, kao **zamena za heroin**
- vinkristin, vinblastin ili doksorubicin, **za terapiju kancera.**

Obavestite Vašeg lekara ukoliko upotrebljavate neki od navedenih lekova.

### Pojedini lekovi stupaju u interakciju sa lekom Combivir

Navedeno uključuje:

- **klaritromicin**, antibiotik  
Ukoliko koristite klaritromicin, upotrebite dozu leka najmanje 2 sata pre ili nakon što uzmete lek Combivir
- **fenitoin**, za lečenje **epilepsije.**

Obavestite Vašeg lekara ukoliko koristite fenitoin. Lekar će Vas pratiti tokom uzimanja leka Combivir.

- lekove koji se uzimaju redovno (obično u obliku rastvora), a koji sadrže **sorbitol ili druge šećerne alkohole** (kao što su ksilitol, manitol, laktitol ili maltitol).

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate bilo koji od navedenih lekova.

### Uzimanje leka Combivir sa hranom i pićima:

Lek Combivir se može primenjivati uz obrok ili nezavisno od njega.

### Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Lek Combivir i slični lekovi mogu prozrokovati pojavu neželjenih dejstava kod nerođene dece.

Ukoliko ste uzimali lek Combivir tokom trudnoće, Vaš lekar može tražiti regularne laboratorijske analize krvi i ostale dijagnostičke analize kako bi pratio razvoj Vašeg deteta. Kod dece čije majke su uzimale lekove iz grupe NRTI tokom trudnoće, korist za zaštitu od HIV infekcije prevazilazi rizik od neželjenih dejstava lekova.

I lamivudin i zidovudin se izlučuju u majčino mleko u koncentracijama koje su slične onim u serumu.

**Žene koje su HIV-pozitivne ne smeju da doje**, jer se HIV infekcija može preneti na dete putem majčinog mleka.

Mala količina sastojaka leka Combivir takođe može da pređe u majčino mleko.

Ukoliko dojite dete ili razmišljate o dojenju:

**Odmah se posavetujte sa lekarom.**

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

**Lek Combivir može prouzrokovati vrtoglavicu** i pojavu drugih neželjenih dejstava zbog kojih možete biti manje oprezni.

**Nemojte voziti ili rukovati mašinama**, osim ukoliko se ne osećate dobro.

### **3. Kako se uzima lek Combivir**

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

U cilju obezbeđenja primene celokupne doze, idealno bi bilo tabletu(e) progutati bez lomljenja. Za pacijente koji nisu u stanju da progutaju tablete, tablete se mogu izlomiti i dodati maloj količini polučvrste hrane ili tečnosti, koje je potrebno odmah upotrebiti

### **Ostanite u stalnom kontaktu sa Vašim lekarom**

Lek Combivir pomaže u ostvarivanju kontrole nad Vašim zdravstvenim stanjem. Potrebno je da nastavite sa svakodnevnom primenom, u cilju sprečavanja pogoršanja Vaše bolesti. Moguće je da će i dalje dolaziti do razvoja drugih infekcija i oboljenja udruženih sa HIV infekcijom.

**Ostanite u kontaktu sa Vašim lekarom i ne prekidajte sa primenom leka Combivir** bez odgovarajućeg saveta Vašeg lekara.

### **Koliko leka da upotrebite?**

#### **Odrasle osobe i adolescenti telesne mase 30 kg ili više**

**Uobičajena doza leka Combivir kod odraslih osoba je jedna tableta dva puta dnevno.**

Tablete uzimajte u pravilnim vremenskim intervalima, ostavljajući približno 12 sati između uzimanja svake tablete.

#### **Deca telesne mase između 21 i 30 kg**

Uobičajena početna doza leka Combivir je polovina (1/2) tablete primenjena ujutru i cela tableta primenjena uveče, oralnim putem.

#### **Deca telesne mase između 14 i 21 kg**

Uobičajena početna doza leka Combivir je polovina (1/2) tablete primenjena ujutru i polovina (1/2) tablete primenjena uveče, oralnim putem.

Kod dece telesne mase ispod 14 kg lamivudin i zidovudin (sastojci leka Combivir) bi trebalo da budu primenjeni kao zasebne formulacije u skladu sa propisanim preporučenim dozama navedenih lekova. Za navedene pacijente, kao i za pacijente koji nisu u stanju da progutaju tablete, dostupni su oralni rastvori lamivudina i zidovudina.

#### **Ako ste uzeli više leka Combivir nego što treba**

Obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu ukoliko slučajno uzmete više leka Combivir ili kontaktirajte urgentnu službu najbliže bolnice za dalji savet.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Combivir**

Ukoliko zaboravite da uzmete dozu leka, uzmite je čim se setite, a zatim nastavite po prethodno utvrđenom režimu doziranja. Ne uzimajte dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu leka.

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Combivir**

Nije primenljivo.

### **4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

Kao i svi lekovi i lek Combivir može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju lek.

Tokom lečenja HIV-infekcije može doći do povećanja telesne mase, kao i do povećanja vrednosti masti i šećera u krvi, što je delimično povezano sa poboljšanjem zdravstvenog stanja i stilom života. Do povećanja vrednosti masti u krvi može doći i usled primene lekova za terapiju HIV-infekcije. Vaš lekar će redovno pratiti navedene promene.

Terapija lekom Combivir često dovodi do gubitka telesnih masti u predelu nogu, ruku i lica (lipoatrofija). Navedeni gubitak telesnih masti nije potpuno reverzibilan nakon prekida primene zidovudina. Vaš lekar treba da prati pojavu znakova lipoatrofije. Obavestite Vašeg lekara ukoliko primetite bilo kakav gubitak masti u predelu nogu, ruku i lica. Ukoliko se navedeni znaci jave, treba obustaviti primenu leka Combivir i pristupiti alternativnom načinu lečenja HIV-infekcije.

Prilikom lečenja HIV infekcije može biti teško odrediti da li je simptom neželjeno dejstvo primene leka Combivir ili drugih lekova koje primenjujete ili je posledica same HIV infekcije. **Zato je veoma važno da se posavetujete sa Vašim lekarom o svim promenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

**Kao i neželjena dejstva nakon primene leka Combivir navedenih u daljem tekstu, tokom primene kombinovane terapije HIV infekcije mogu se javiti i druge infekcije i oboljenja kao i neželjena dejstva.**

Važno je da pročitate dalje informacije u ovom odeljku pod "Druga moguća neželjena dejstva primene kombinovane terapije HIV infekcije".

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- glavobolja
- mučnina (*nauzeja*)

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- povraćanje
- proliv
- bolovi u stomaku
- gubitak apetita
- vrtoglavica
- malaksalost, gubitak energije
- groznica (povišena telesna temperatura)
- opšti osećaj slabosti ili slabost

- otežano uspavljanje (nesanica)
- mišićni bolovi ili neprijatnost
- bolovi u zglobovima
- kašalj
- iritacija ili curenje iz nosa
- kožni osip
- gubitak kose (*alopecija*)

Česta neželjena dejstva koja se mogu javiti u rezultatima laboratorijskih analiza krvi:

- nizak broj crvenih krvnih ćelija (*anemija*) ili smanjeni broj belih krvnih ćelija (*neutropenija* ili *leukopenija*)
- povećanje vrednosti enzima jetre
- povećane vrednosti *bilirubina* (supstance koju stvara jetra) koja može dovesti do žute prebojenosti kože i beonjača

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- osećaj nedostatka vazduha
- vetrovi (*flatulencija*)
- svrab
- mišićna slabost

Povremena neželjena dejstva koja se mogu javiti u rezultatima analiza krvi:

- smanjenje broja ćelija koje učestvuju u procesu zgrušavanja krvi (*trombocitpenija*) ili ukupnog broja ćelija (*pancitopenija*)

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije ozbiljnog karaktera koje uzrokuju otok lica, jezika ili vrata, i koje mogu uzrokovati otežano gutanje ili disanje
- poremećaji funkcije jetre, kao što su žutica, uvećana ili masna jetra, zapaljenje (*hepatitis*)
- laktatna acidoza-povećanje vrednosti mlečne kiseline u krvi (videti odeljak *Ostala moguća neželjena dejstva kombinovane terapije HIV-infekcije*)
- zapaljenje gušterače (*pankreatitis*)
- bol u grudima; oboljenje srčanog mišića (*kardiomiopatija*)
- napadi (*konvulzije*)
- osećaj depresije ili anksioznosti, gubitak koncentracije, pospanost
- indigestija (probavne smetnje koje otežavaju gutanje), poremećen osećaj čula ukusa
- promene prebojenosti noktiju, kože ili sluzokože usta
- osećaj sličan gripu – jeza i znojenje
- osećaj bockanja po koži
- osećaj slabosti u ekstremitetima
- razgradnja i propadanje mišićnog tkiva
- ukočenost
- češće mokrenje
- uvećanje grudi kod muškaraca

Retka neželjena dejstva koja se mogu javiti u rezultatima laboratorijskih analiza krvi::

- povećane vrednosti enzima koji se naziva amilaza
- nemogućnost koštane srži da stvara nove crvene krvne ćelije (*čista aplazija eritrocita*)

**Veoma retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 000 pacijenata koji uzimaju lek):

Veoma retka neželjena dejstva koja se mogu javiti u rezultatima laboratorijskih analiza krvi:

- nemogućnost koštane srži da stvara nove crvene ili bele krvne ćelije (*aplastična anemija*)

**Ukoliko primetite pojavu neželjenih dejstava**

**Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta** ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili

uznemiravajuće ili ukoliko primetite pojavu neželjenog dejstva koje nije navedeno u ovom uputstvu.

### **Ostala moguća neželjena dejstva primene kombinovane terapije HIV infekcije**

Primena kombinovane terapije kao što je lek Combivir može uzrokovati razvoj drugih stanja tokom primene terapije HIV infekcije.

### **Stare infekcije se mogu ponovo javiti**

Osobe sa uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunski sistem i sa većom verovatnoćom može doći do razvoja ozbiljnih infekcija (oportunističkih infekcija). Kada navedene osobe započnu sa primenom terapije, mogu primetiti da je došlo do aktivacije starijeg do tada prikrivenog zapaljenjskog procesa, koji može uzrokovati pojavu znakova i simptoma zapaljenja. Navedeni simptomi su verovatno uzrokovani ojačanjem imunskog sistema organizma, tako da telo počinje da se bori protiv navedenih infekcija.

Dodatno oportunističkim infekcijama, nakon započinjanja primene lekova za lečenje HIV infekcije takode se mogu javiti autoimunski poremećaji (stanje koje nastaje kada imunski sistem napada zdravo tkivo organizma). Autoimunski poremećaji mogu se javiti mnogo meseci nakon započinjanja primene terapije. Ukoliko primetite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu, lupanje srca, drhtanje ruku ili hiperaktivnost, molimo Vas da odmah obavestite Vašeg lekara kako biste dobili neophodnu terapiju.

Ukoliko Vam se jave simptomi infekcije tokom primene leka Combivir:

**Odmah obavestite Vašeg lekara.** Ne primenjujte druge lekove za lečenje infekcije bez odgovarajućeg saveta Vašeg lekara.

### **Laktatna acidoza je retko, ali ozbiljno neželjeno dejstvo**

Kod pojedinih osoba koje uzimaju lek Combivir, dolazi do razvoja stanja koje se naziva laktatna acidoza, istovremeno sa uvećanjem jetre.

Laktatna acidoza je uzrokovana nakupljanjem mlečne kiseline u organizmu. Ona je retka, ukoliko se javi, obično se razvija nakon nekoliko meseci primene terapije. Može ugroziti život, uzrokujući prestanak rada unutrašnjih organa.

Laktatna acidoza će se sa većom verovatnoćom javiti kod osoba koje imaju oboljenje jetre ili kod gojaznih osoba (sa izrazito povećanom telesnom masom), posebno kod žena.

### **Znaci laktatne acidoze uključuju:**

- duboko, ubrzano, otežano disanje
- pospanost
- utrnulost ili slabost ekstremiteta
- mučninu, povraćanje
- bol u stomaku.

Tokom primene terapije, Vaš lekar će pratiti pojavu znakova laktatne acidoze. Ukoliko Vam se javi neki od navedenih simptoma ili ukoliko Vas zabrinjavaju drugi simptomi:

**Obratite se Vašem lekaru što je pre moguće.**

### **Možete imati problema sa kostima**

Kod pojedinih pacijenata koji uzimaju kombinovanu terapiju HIV infekcije, dolazi do razvoja stanja koje se naziva osteonekroza. U ovom stanju, delovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog ishranjivanja kostiju krvlju. Pacijenti kod kojih se navedeno stanje može javiti sa većom verovatnoćom:

- u slučaju primene kombinovane terapije tokom dužeg vremenskog perioda
- u slučaju istovremene primene antiinflamatornih lekova, koji se nazivaju kortikosteroidi
- u slučaju konzumiranja alkohola
- u slučaju veoma oslabljenog imunskog sistema

- u slučaju izrazito povećane telesne mase.

#### **Znaci osteonekroze uključuju:**

- ukočenost zglobova
- grčeve i bolove (posebno u kuku, kolenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ukoliko primetite neki od navedenih simptoma: **Obratite se Vašem lekaru.**

#### **Ostala dejstva koja se mogu ispoljiti u laboratorijskim rezultatima analiza krvi**

Primena kombinovane terapije HIV infekcije takođe može uzrokovati:

- povećane vrednosti mlečne kiseline u krvi, što u retkim okolnostima može dovesti do laktatne acidoze.

#### **Prijavljivanje neželjenih dejstava**

Ukoliko dođe do pojave neželjenih dejstava obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta. Navedeno uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih dejstava pomažete prikupljanju dodatnih informacija o bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjeno dejstvo možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek Combivir**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Combivir posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem i unutrašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

#### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

##### **Šta sadrži lek Combivir?**

Aktivne supstance leka su: lamivudin i zidovudin.

Pomoćne supstance su:

*Jezgro tablete:* celuloza, mikrokristalna; natrijum–skrobglikolat (tip A); magnezijum-stearat, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

*Film (obloga) tablete:* hipromeloza; titan-dioksid; makrogol 400 i polisorbat 80.

##### **Kako izgleda lek Combivir i sadržaj pakovanja**

Film tableta.

Bele, do skoro bele film tablete oblika kapsule, sa podeonom linijom i utisnutom oznakom „GXFC3” sa obe strane.



Tableta se može podeliti na jednake doze.

Unutrašnje pakovanje leka je neprovidni polivinil-hlorid/alu blister sa 10 film tableta.

Spoljne pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

#### **Nosilac dozvole:**

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih brigada 88, Beograd

#### **Proizvođači:**

GLAXO OPERATIONS UK LTD TRADING AS GLAXO WELLCOME OPERATIONS

Priory Street, Ware, Velika Britanija

i

GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A.

Ul.Grunwaldzka 189, Poznan, Poljska

*Napomena: U štampanom Uputstvu za lek mora jasno biti naveden proizvođač konkretne serije leka (tj. da se navede samo proizvođač date serije leka a ostali da se izostave).*

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Avgust, 2019.

#### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini Rp

#### **Broj i datum dozvole:**

515-01-03012-18-002 od 09.08.2019. godine

## **SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA**

### **Terapijske indikacije**

Lek Combivir je indikovano u kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV) (videti odeljak Doziranje i način primene).

### **Doziranje i način primene**

Primena terapije mora da bude inicirana od strane lekara sa iskustvom u lečenju HIV infekcije.

Lek Combivir se može primenjivati uz obrok ili nezavisno od njega.

U cilju obezbeđenja primene celokupne doze, idealno bi bilo tabletu(e) progutati bez lomljenja. Za pacijente koji nisu u stanju da progutaju tablete, tablete se mogu izlomiti i dodati maloj količini polučvrste hrane ili tečnosti, koje je potrebno odmah upotrebiti (videti odeljak Farmakokinetički podaci).

*Odrasle osobe i adolescenti telesne mase najmanje 30 kg:* preporučena doza leka Combivir je jedna tableta dva puta dnevno.

*Deca telesne mase između 21 kg i 30 kg:* preporučena doza leka Combivir je jedna polovina tablete primenjena ujutru i jedna cela tableta primenjena uveče, oralnim putem.

*Deca telesne mase između 14 kg do 21 kg:* preporučena doza leka Combivir je jedna polovina tablete primenjena dva puta dnevno, oralnim putem.

Režim doziranja leka kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase od 14 - 30 kg je primarno zasnovan na farmakokinetičkom modelovanju i podržan je podacima iz kliničkih ispitivanja primene individualnih komponenti leka, lamivudina i zidovudina. Može se javiti povećana farmakokinetička izloženost zidovudinu, stoga je neophodno pažljivo praćenje pojave neželjenih dejstava kod navedenih pacijenata. Ukoliko se kod pacijenata telesne mase od 21 - 30 kg javi gastrointestinalna intolerancija, može se primeniti alternativni režim doziranja jedna polovina tablete primenjena tri puta dnevno, sa ciljem poboljšanja podnošljivosti.

Lek Combivir, film tablete se ne smeju primenjivati kod dece telesne mase manje od 14 kg, obzirom na nemogućnost odgovarajućeg prilagođavanja doze telesnoj masi deteta. Kod ovih pacijenata lamivudin i zidovudin treba primeniti kao zasebne formulacije, u skladu sa propisanim preporučenim dozama navedenih lekova. Za navedene pacijente, kao i za pacijente koji nisu u stanju da progutaju tablete, dostupni su oralni rastvori lamivudina i zidovudina.

U situacijama kada je neophodan prekid primene terapije jednom od dve aktivne supstance leka Combivir ili kada je neophodno smanjenje doze, lamivudin i zidovudin su dostupni kao zasebni preparati, u obliku tableta/kapsula i oralnog rastvora.

*Oštećenje funkcije bubrega:* Usled smanjenog klirensa kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koncentracije lamivudina i zidovudina su povećane. S obzirom da može biti neophodno prilagođavanje doza navedenih aktivnih supstanci, preporučuje se primena odvojenih formulacija lamivudina i zidovudina kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom (klirens kreatinina  $\leq 50$  mL/min). Lekari treba da konsultuju informacije o propisivanju svakog od navedenih lekova.

*Oštećenje funkcije jetre:* Ograničeni podaci kod pacijenata sa cirozom jetre ukazuju da se akumulacija zidovudina može javiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre zbog smanjene glukuronidacije. Podaci dobijeni od pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre pokazuju da hepatička disfunkcija ne utiče značajno na farmakokinetiku lamivudina. Međutim, obzirom da može biti neophodno prilagođavanje doze zidovudina, preporučuje se primena odvojenih formulacija lamivudina i zidovudina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Lekari treba da konsultuju informacije o propisivanju svakog od navedenih lekova.

*Prilagođavanje doze kod pacijenata sa neželjenim hematološkim reakcijama:* Može biti neophodno prilagođavanje doze zidovudina ukoliko koncentracija hemoglobina padne ispod 9 g/dl ili 5,59 mmol/l ili ukoliko broj neutrofila padne ispod  $1,0 \times 10^9/l$  (videti odeljke Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Kako prilagođavanje doze leka Combivir nije moguće, potrebna je primena odvojenih formulacija lamivudina i zidovudina. Lekari treba da konsultuju informacije o propisivanju svakog od navedenih lekova.

*Doziranje kod starijih osoba:* Nisu dostupni specifični podaci, ali se savetuje poseban oprez kod navedene starosne grupe, usled promena udruženih sa starenjem, kao što su smanjenje bubrežne funkcije i promena hematoloških parametara.

## **Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Primena zidovudina je kontraindikovana kod pacijenata sa abnormalno malim brojem neutrofila ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) ili abnormalno niskim nivoom hemoglobina ( $<7,5$  g/dl ili 4,65 mmol/l). Stoga je primena leka Combivir kontraindikovana kod navedenih pacijenata (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

## **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od transmisije oboljenja seksualnim kontaktom, ne može se isključiti postojeći rizik. Potrebno je preduzeti mere opreza u cilju prevencije transmisije oboljenja u skladu sa nacionalnim smernicama.

U ovom odeljku su navedena posebna upozorenja i mere opreza pri primeni i lamivudina i zidovudina. Nema dodatnih mera opreza i upozorenja koja se odnose na kombinaciju navedenih aktivnih supstanci u leku Combivir.

Preporučuje se primena odvojenih formulacija lamivudina i zidovudina u slučajevima kada je neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak Doziranje i način primene). U navedenim slučajevima lekar bi trebalo da prouči informacije o propisivanju svakog od navedenih lekova.

Trebalo bi izbegavati istovremenu primenu stavudina sa zidovudinom (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

*Oportunističke infekcije:* Kod pacijenata kod kojih se primenjuje lek Combivir ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija, mogu nastaviti da se javljaju oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga je potrebno da pacijenti ostanu pod stalnim kliničkim nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju HIV infekcije.

*Neželjene reakcije hematološkog karaktera:* Kod pacijenata kod kojih se primenjuje zidovudin može se očekivati pojava anemije, neutropenije i leukopenije (obično kao posledica neutropenije). Navedene reakcije su se češće javljale pri primeni većih doza zidovudina (1200-1500 mg/dan) i kod pacijenata sa malom rezervom koštane srži pre primene terapije, naročito sa uznapredovalim HIV oboljenjem. Stoga je potrebno pažljivo pratiti hematološke parametre (videti odeljak Kontraindikacije) kod pacijenata kojima se primenjuje lek Combivir. Navedena hematološka dejstva se obično ne javljaju pre četvrte do šeste nedelje terapije. Kod pacijenata sa uznapredovalim simptomatskim HIV oboljenjem generalno se preporučuje da se analize krvi obavljaju najmanje na svake dve nedelje u toku prva tri meseca primene terapije, a kasnije bar jednom mesečno.

Neželjene reakcije hematološkog karaktera nisu česte kod pacijenata sa ranim HIV oboljenjem. Analize krvi se mogu obavljati ređe u zavisnosti od celokupnog zdravstvenog stanja pacijenta, na primer na svakih mesec dana do tri meseca. Može biti potrebno dodatno prilagođavanje doze zidovudina ukoliko se u toku primene terapije lekom Combivir javi teška anemija ili mijelosupresija, ili kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem koštane srži, npr. hemoglobin <9 g/dL (5,59 mmol/L) ili brojem neutrofila <1,0 x 10<sup>9</sup>/L (videti odeljak Doziranje i način primene). S obzirom da nije moguće prilagođavanje doze leka Combivir, potrebna je primena odvojenih formulacija lamivudina i zidovudina. Lekari treba da prouče informacije o propisivanju svakog od navedenih lekova.

*Pankreatitis:* Kod pacijenata lečenih lamivudinom i zidovudinom retko su se javljali slučajevi pankreatitisa. Međutim, nije jasno da li su navedeni slučajevi posledica primene antiretrovirusne terapije ili postojećeg HIV oboljenja. Potrebno je odmah prekinuti terapiju lekom Combivir ukoliko se jave klinički znaci, simptomi ili poremećaji rezultata laboratorijskih analiza koji ukazuju na pojavu pankreatitisa.

*Laktatna acidoza:* prilikom primene zidovudina je prijavljena pojava laktatne acidoze obično udružene sa hepatomegalijom i steatozom jetre. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) obuhvataju benigne digestivne simptome (mučninu, povraćanje i bol u abdomenu), nespecifičnu malaksalost, gubitak apetita, smanjenje telesne mase, respiratorne simptome (ubrzano i/ili duboko disanje) ili neurološke simptome (uključujući motornu slabost).

Laktatna acidoza je praćena velikom stopom mortaliteta i može biti udružena sa pankreatitisom, insuficijencijom jetre ili insuficijencijom bubrega.

Laktatna acidoza se generalno javljala nakon par ili nekoliko meseci primene terapije.

Potrebno je prekinuti terapiju zidovudinom ukoliko se javi simptomatska hiperlaktatemija i metabolička/laktatna acidoza, progresivna hepatomegalija ili naglo povećanje vrednosti aminotransferaza.

Savetuje se oprez prilikom primene zidovudina bilo kom pacijentu (posebno gojaznim ženama) sa hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorima rizika za nastanak oboljenja jetre ili steatoze jetre (uključujući upotrebu određenih lekova i alkohola). Posebnom riziku mogu biti izloženi pacijenti koji su

istovremeno inficirani hepatitisom C i koji se leče alfa interferonom i ribavirinom.

Potrebno je pažljivo pratiti zdravstveno stanje pacijenata sa povećanim rizikom.

*Disfunkcija mitohondrija nakon izloženosti in utero:* Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitom stepenu uticati na funkciju mitohondrija, što je najizraženije sa stavudinom, didanozinom i zidovudinom. Bilo je izveštaja o disfunkciji mitohondrija kod HIV-negativne odojčadi izložene *in utero* i/ili post-natalno nukleozidnim analogima; navedeno se pre svega odnosi na terapije koje sadrže zidovudin. Glavna neželjena dejstva koja se navode su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Navedene manifestacije su često bile prolaznog karaktera. Retko su prijavljivani neurološki poremećaji kasnog nastanka (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Za sada nije poznato da li su takvi neurološki poremećaji prolaznog ili trajnog karaktera. Navedene nalaze je potrebno razmotriti za svako dete izloženo *in utero* nukleozidnim i nukleotidnim analogima, koje pokazuje teške kliničke nalaze nepoznate etiologije, posebno neurološke nalaze. Navedeni nalazi ne utiču na aktuelne nacionalne preporuke u pogledu primene antiretrovirusne terapije kod trudnica, u cilju sprečavanja vertikalne transmisije HIV infekcije.

*Lipoatrofija:* Terapija zidovudinom može dovesti do gubitka potkožnog masnog tkiva, što je povezano sa oštećenjem mitohondrija. Učestalost i ozbiljnost lipoatrofije su povezani sa kumulativnim izlaganjem zidovudinu. Navedeni gubitak masti, koji se najviše primećuje na licu, ekstremitetima i zadnjici može biti ireverzibilan, čak i prilikom prelaska na terapiju koja ne sadrži zidovudin. Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova lipoatrofije tokom terapije zidovudinom ili lekovima koji sadrže zidovudin (kao što je Combivir). Ukoliko se sumnja na razvoj lipoatrofije treba preći na alternativni način lečenja.

*Telesna masa i metabolički parametri:* Tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase, kao i do povećanja nivoa lipida i glukoze u krvi. Navedene promene delom mogu biti povezane sa kontrolom same bolesti i stilom života. U određenim slučajevima se može dokazati uticaj primene leka na nivo lipida. Međutim, ne postoje dokazi za uticaj primene leka na porast telesne mase. Praćenje nivoa lipida i glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju infekcije HIV. Poremećaje metabolizma lipida trebalo bi lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima.

*Sindrom imunske reaktivacije:* Kod pacijenata inficiranih virusom HIV sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Navedene reakcije se najčešće uočavaju tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci od započinjanja primene KART. Relevantni primeri su citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (često označena kao PCP). Potrebno je izvršiti procenu svih inflamatornih simptoma i po potrebi započeti terapiju. Takođe je prijavljena pojava autoimunih poremećaja (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u okviru imune reaktivacije; međutim prijavljeno vreme do pojave poremećaja je varijabilnije i navedeni događaji se mogu javiti mnogo meseci po započinjanju terapije.

*Oboljenje jetre:* Ukoliko se lamivudin istovremeno primenjuje u terapiji HIV i virusa hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o primeni lamivudina u terapiji infekcije virusom hepatitisa B su dostupne u sažetku karakteristika leka Zeffix.

Bezbednost i efikasnost primene zidovudina nije utvrđena kod pacijenata sa značajnim postojećim poremećajima funkcije jetre.

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C koji se leče kombinovanom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povišenom riziku od pojave teških i potencijalno fatalnih neželjenih hepatickih događaja. U slučaju istovremene primene antivirusne terapije hepatitisa B ili C potrebno je takođe pogledati Sžetke karakteristika leka za te lekove.

Ukoliko se prekine primena leka Combivir kod pacijenata koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa B, preporučuje se periodični monitoring funkcije jetre i markera replikacije HBV u toku 4 meseca, pošto povlačenje lamivudina iz terapije može dovesti do akutne egzacerbacije hepatitisa.

Kod pacijenata sa postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, javlja se povećana učestalost poremećaja funkcije jetre u toku primene kombinovane antiretrovirusne terapije i potrebno je pratiti njihovo stanje u

skladu sa zahtevima standardne prakse. Ukoliko kod navedenih pacijenata postoji dokaz o pogoršanju oboljenja jetre, potrebno je razmotriti obustavljanje ili privremeni prekid primene terapije.

*Pacijenti istovremeno inficirani virusom hepatitisa C:* Ne preporučuje se istovremena upotreba ribavirina sa zidovudinom zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

*Osteonekroza:* Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze naročito kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili dugotrajnom izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Potrebno je posavetovati pacijente da potraže medicinski savet ukoliko primete grčeve i bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Lek Combivir ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim lekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin.

Ne preporučuje se istovremena primena lamivudina sa kladribinom (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

### Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Combivir sadrži lamivudin i zidovudin i stoga su sve interakcije identifikovane za navedene supstance pojedinačno, relevantne i za lek Combivir. Klinička ispitivanja su pokazala da između lamivudina i zidovudina nema klinički značajnih interakcija.

Zidovudin se primarno metaboliše pomoću UGT enzima; izloženost zidovudinu može izmeniti istovremena primena induktora ili inhibitora UGT enzima. Lamivudin se izlučuje renalnim putem. Aktivna renalna sekrecija lamivudina urinom je posredovana transporterima organskih katjona (OCT); istovremena primena lamivudina sa OCT inhibitorima ili nefrotoksičnim lekovima može povećati izloženost lamivudinu.

Lamivudin i zidovudin se ne metabolišu u značajnoj meri putem enzima citohroma P 450 (kao što su CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6), ne inhibiraju i ne indukuju navedeni enzimski sistem. Stoga, postoji mali potencijal za interakcije sa inhibitorima antiretrovirusnih proteaza, nenukleozidima i drugim lekovima koji se metabolišu putem najznačajnijih CYP 450 enzima.

Ispitivanja interakcije su sprovedena isključivo kod odraslih osoba. Listu navedenu u daljem tekstu ne treba smatrati potpunom, međutim ona je reprezentativna za ispitane grupe.

Lekovi prema terapijskoj grupi	Interakcija Promena geometrijske srednje vrednosti (%) (mogući mehanizam)	Preporuke za istovremenu primenu
<b>ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI</b>		
Didanozin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Nisu neophodna prilagođavanja doze.
Didanozin/zidovudin	Interakcija nije ispitana	
Stavudin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Ne preporučuje se primena kombinovane terapije.
Stavudin/zidovudin	Antagonizam anti-HIV aktivnosti, pokazan u <i>in vitro</i> uslovima između stavudina i zidovudina može imati za posledicu smanjenje efikasnosti oba leka.	
<b>ANTIINFektivNI LEKOVI</b>		
Atovakvon/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Klinički značaj nije poznat, s obzirom da su dostupni samo
Atovakvon/zidovudin	Zidovudin PIK ↑33%	

(750 mg dva puta dnevno uz obrok/200 mg tri puta dnevno)	Atovakvon PIK ↔	ograničeni podaci.
Klaritromicin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Razmak između primene leka Combivir i klaritromicina od najmanje 2 sata
Klaritromicin/zidovudin (500 mg dva puta dnevno/100 mg na svaka 4 sata)	Zidovudin PIK ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednom dnevno tokom 5 dana/300 mg u pojedinačnoj dozi)	Lamivudin: PIK ↑40%  Trimetoprim: PIK ↔ Sulfametoksazol: PIK ↔  (inhibicija transportera organskih katjona)	Nije neophodno prilagođavanje doze leka Combivir, osim ukoliko pacijent ima oštećenje bubrega (videti odeljak 4.2).  U slučaju istovremene primene sa kotrimoksazolom, potrebno je pratiti kliničko stanje pacijenta. Nije ispitana primena visokih doza trimetoprima/sulfametoksazola u terapiji <i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i> (PCP) i toksoplazmoze i potrebno ju je izbegavati.
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Interakcija nije ispitana	
<b>ANTIMIKOTICI</b>		
Flukonazol/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Klinički značaj nije poznat, s obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci. Pratiti pojavu znakova toksičnosti zidovudina (videti odeljak 4.8).
Flukonazol/zidovudin (400 mg jednom dnevno/200 mg tri puta dnevno)	Zidovudin PIK ↑74%  (UGT inhibicija)	
<b>ANTIMIKOBAKTERIJSKI LEKOVI</b>		
Rifampicin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti prilagođavanje doze.
Rifampicin/zidovudin (600 mg jednom dnevno/200 mg tri puta dnevno)	Zidovudin PIK ↓48%  (UGT indukcija)	
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Fenobarbital/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti prilagođavanje doze.
Fenobarbital/zidovudin	Interakcija nije ispitana  Potencijal za blago smanjenje koncentracija zidovudina u plazmi putem indukcije UGT.	
Fenitoin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Potrebno je pratiti koncentracije fenitoina.
Fenitoin/zidovudin	Fenitoin PIK ↑↓	
Valproinska kiselina/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Klinički značaj nije poznat, s obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci. Pratiti pojavu znakova toksičnosti zidovudina (videti odeljak 4.8).
Valproinska kiselina/zidovudin (250 mg ili 500 mg tri puta dnevno/100 mg tri puta dnevno)	Zidovudin PIK ↑80%  (UGT inhibicija)	
<b>ANTIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA)</b>		
Ranitidin/lamivudin	Interakcija nije ispitana  Malo je verovatna klinički značajna interakcija. Ranitidin se samo delimično eliminiše renalnim sistemom transporta organskih katjona.	Nisu neophodna prilagođavanja doze.
Ranitidin/ zidovudin	Interakcija nije ispitana	
Cimetidin/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Nisu neophodna prilagođavanja doze.

	Malo je verovatna klinički značajna interakcija. Cimetidin se samo delimično eliminiše renalnim sistemom transporta organskih katjona.	
Cimetidin/ zidovudin	Interakcija nije ispitana	
<b>CITOTOKSIČNI LEKOVI</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakcija nije ispitana  U <i>in vitro</i> uslovima lamivudin inhibira intracelularnu fosforilaciju kladribina, što dovodi do potencijalnog rizika za smanjenje efikasnosti kladribina u slučaju primene kombinovane terapije u kliničkim uslovima. Pojedini klinički izveštaji takođe podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina	Stoga se ne preporučuje istovremena primena lamivudina i kladribina (videti odeljak 4.4)
<b>OPIOIDI</b>		
Metadon/ lamivudin	Interakcija nije ispitana	Klinički značaj nije poznat, s obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci. Pratiti pojavu znakova toksičnosti zidovudina (videti odeljak 4.8).  Kod većine pacijenata malo je verovatno da će biti potrebe za prilagođavanjem doze metadona; povremeno može biti potrebna ponovna titracije doze metadona.
Metadon/ zidovudin (30 do 90 mg jednom dnevno/200 mg na svaka 4 sata)	Zidovudin PIK ↑43% Metadon PIK ↔	
<b>URIKOZURICI</b>		
Probenecid/lamivudin	Interakcija nije ispitana	Klinički značaj nije poznat, s obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci. Pratiti pojavu znakova toksičnosti zidovudina (videti odeljak 4.8).
Probenecid/zidovudin (500 mg četiri puta dnevno/2mg/kg tri puta dnevno)	Zidovudin PIK ↑106%  (UGT inhibicija)	
<b>OSTALI LEKOVI</b>		
Rastvor sorbitola (3,2g , 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin	Oralni rastvor lamivudina od 300mg u pojedinačnoj dozi  lamivudin: PIK ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbegavati hroničnu istovremenu primenu leka Combivir sa lekovima koji sadrže sorbitol ili druge osmotski aktivne polialkohole ili monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). U slučajevima kada se navedena hronična istovremena primena ne može izbeći, potrebno je uzeti u obzir češće praćenje vrednosti HIV-1 virusa.

Skraćenice: ↑= povećanje; ↓= smanjenje; ↔= nema značajne promene; PIK= površina ispod krive, koncentracija u odnosu na vreme; Cmax= maksimalna zabeležena koncentracija; CL/F= prividan oralni klirens

Prijavljeno je pogoršanje anemije usled primene ribavirina u okolnostima kada je zidovudin deo terapijskog režima koji se primenjuje za lečenje HIV infekcije, iako ostaje da se razjasni tačan mehanizam nastanka. Ne

preporučuje se istovremena primena ribavirina sa zidovudinom zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Potrebno je razmotriti zamenu zidovudina u kombinovanom ART režimu ukoliko je on već utvrđen. Navedeno će biti posebno važno kod pacijenata sa anemijom koja je indukovana zidovudinom u anamnezi.

Rizik od pojave neželjenih reakcija na zidovudin može povećati i istovremena primena terapije, posebno akutne terapije, potencijalno nefrotoksičnim lekovima ili mijelosupresivima (npr. sistemskim pentamidinom, dapsonom, pirimetaminom, kotrimoksazolom, amfotericinom, flucitozinom, ganciklovirom, interferonom, vinkristinom, vinblastinom i doksorubicinom). Ukoliko je neophodna istovremena primena terapije lekom Combivir i bilo kog od navedenih lekova, neophodan je dodatni oprez prilikom praćenja funkcije bubrega i hematoloških parametara i, ukoliko je potrebno, smanjiti dozu jednog ili više lekova.

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ne ukazuju na znatno povećan rizik od pojave neželjenih reakcija na zidovudin sa kotrimoksazolom (videti navedene informacije o interakcijama koje se odnose na lamivudin i kotrimoksazol), pentamidinom u obliku aerosola, pirimetaminom i aciklovirom u dozama koje se koriste u profilaksi.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Generalno, prilikom donošenja odluke o primeni antiretrovirusnog leka u terapiji HIV infekcije kod žena u drugom stanju i posledičnog smanjenja rizika od vertikalne transmisije HIV infekcije kod novorođenčeta, potrebno je uzeti u obzir podatke dobijene tokom ispitivanja na životinjama kao i kliničko iskustvo primene leka kod žena u drugom stanju. U ovom slučaju, pokazalo se da se primena zidovudina kod žena u drugom stanju, uz kasniju primenu terapije kod novorođene dece, smanjuje stopu maternalno-fetalne transmisije HIV infekcije. Veliki broj podataka dobijenih kod žena u drugom stanju kod kojih je primenjen lamivudin ili zidovudin ne ukazuju na malformativnu toksičnost (više od 3000 ishoda trudnoća, pri izloženosti leku tokom prvog trimestra trudnoće, od kojih je 2000 ishoda trudnoća obuhvatalo izloženost i lamivudinu i zidovudinu). Na osnovu navedenog velikog broja podataka, pojava malformativnog rizika kod ljudi je malo verovatna.

Aktivne supstance leka Combivir mogu inhibirati ćelijsku DNK replikaciju i pokazana je transplacentarna karcinogenost zidovudina u okviru ispitivanja sprovedenog na životinjama (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Klinički značaj navedenih saznanja nije poznat.

Kod pacijentkinja istovremeno inficiranih hepatitisom koje su lečene lekovima koji sadrže lamivudin, kao što je lek Combivir i koje posle toga ostanu u drugom stanju, potrebno je obratiti pažnju na mogućnost ponovne pojave hepatitisa pri prekidu primene lamivudina.

Mitohondrijalna disfunkcija: pokazano je da nukleozidni i nukleotidni analozi u *in vitro* i *in vivo* uslovima uzrokuju različiti stepen mitohondrijalnog oštećenja. Bilo je izveštaja o mitohondrijalnoj disfunkciji kod HIV-negativne odojčadi izložene *in utero* i/ili postnatalno dejstvu nukleozidnih analoga (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

### Dojenje

I lamivudin i zidovudin se izlučuju u majčino mleko u koncentracijama koje su slične onim u serumu.

Na osnovu više od 200 parova majka/dete lečenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina kod odojčadi čije su majke primale terapiju za lečenje HIV infekcije su veoma male (<4% serumskih koncentracija kod majke) i progresivno se smanjuju do nemerljivih vrednosti kada odojče navrší 24 nedelje. Nema raspoloživih podataka o bezbednosti lamivudina kada se primenjuje bebama mlađim od tri meseca.

Nakon primene jedne doze od 200 mg zidovudina ženama zaraženim HIV-om, srednja koncentracija zidovudina bila je slična u ljudskom mleku i u serumu.



Preporučuje se da majke inficirane HIV virusom ni u kom slučaju ne doje svoju decu, kako bi se sprečila transmisija HIV infekcije.

### Plodnost

Ispitivanja na mužjacima i ženama pacova nisu dokazala štetno dejstvo ni lamivudina ni zidovudina na plodnost. Nema podataka o njihovom dejstvu na plodnost žena.

Kod muškaraca nije pokazano da zidovudin utiče na broj spermatozoida, morfologiju ili motilitet.

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na upravljanje vozilom i rukovanja mašinama.

### **Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva su prijavljena prilikom primene lamivudina i zidovudina u terapiji HIV oboljenja kao pojedinačnih lekova ili u kombinaciji. Za mnoge od navedenih događaja nije jasno da li su u vezi sa primenom lamivudina, zidovudina, široke palete lekova koji se koriste u terapiji HIV oboljenja ili su posledica osnovnog patološkog procesa.

S obzirom da lek Combivir sadrži lamivudin i zidovudin, može se očekivati tip i ozbiljnost neželjenih reakcija udruženih sa primenom svake od komponenti. Nema dokaza o dodatnoj toksičnosti nakon istovremene primene navedene dve komponente leka.

Prilikom primene zidovudina prijavljeni su slučajevi laktatne acidoze, ponekad sa fatalnim ishodom, koja je obično udružena sa ozbiljnom hepatomegalijom i steatozom jetre (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Terapija zidovudinom može dovesti do gubitka potkožnog masnog tkiva, što se najviše primećuje na licu, ekstremitetima i zadnjici. Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Combivir treba često i pažljivo pratiti pojavu znakova lipoatrofije. Ukoliko se lipoatrofija javi, terapiju lekom Combivir treba prekinuti (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do porasta telesne mase i vrednosti lipida i glukoze u krvi (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kod pacijenata inficiranih HIV virusom sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja primene kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što je Gravesova bolest i autoimunski hepatitis) u okviru imunske reaktivacije; međutim prijavljeno vreme do pojave oboljenja je varijabilnije i navedeni događaji se mogu javiti nakon više meseci od započinjanja primene terapije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa generalno poznatim faktorima rizika, uznapredovalim HIV oboljenjem ili dugoročnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Nije poznata učestalost pojave osteonekroze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

### **Lamivudin:**

Neželjene reakcije za koje se smatra da su bar moguće povezane sa primenom terapije navedene su po klasama sistema organa i ukupnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao veoma česta (>1/10), česta (>1/100 do <1/10), povremena (>1/1000 do <1/100), retka (>1/10 000 do <1/1000), veoma retka (<1/10 000). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

*Povremena:* neutropenija i anemija (obe ponekad ozbiljnog karaktera), trombocitopenija

*Veoma retka:* čista aplazija eritrocita

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

*Veoma retka:* laktatna acidoza

#### Poremećaji nervnog sistema

*Česta:* glavobolja, nesanica

*Veoma retka:* periferna neuropatija (ili parestezije)

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

*Česta:* kašalj, nazalni simptomi

#### Gastrointestinalni poremećaji

*Česta:* mučnina, povraćanje, abdominalni bol ili grčevi, dijareja

*Retka:* pankreatitis, povećanje vrednosti serumske amilaze

#### Hepatobilijarni poremećaji

*Povremena:* prolazni porast vrednosti enzima jetre (AST, ALT)

*Retka:* hepatitis

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Česta:* osip, alopecija

*Retka:* angioedem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

*Česta:* artralgija, mišićni poremećaji

*Retka:* rabdomioliza

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

*Česta:* zamor, malaksalost, povišena telesna temperatura

### **Zidovudin:**

Izgleda da je profil neželjenih reakcija sličan kod odraslih osoba i kod adolescenata. Neželjene reakcije najozbiljnijeg karaktera obuhvataju anemiju (koja može da zahteva transfuziju), neutropeniju i leukopeniju. Navedene neželjene reakcije su se češće javljale kod primene većih doza (1200-1500 mg/dnevno) i kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem (posebno ukoliko pre primene terapije postoji mala rezerva koštane srži), a naročito kod pacijenata sa brojem CD4 ćelija koji je manji od 100/mm<sup>3</sup> (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Učestalost pojave neutropenije je takođe bila povećana kod pacijenata koji su na početku primene terapije zidovudinom imali mali broj neutrofila, male vrednosti hemoglobina i vitamina B<sub>12</sub> u serumu.

Neželjene reakcije za koje se smatra da su bar moguće povezane sa primenom terapije navedene su po klasama sistema organa i ukupnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao veoma česta (>1/10), česta (>1/100 do <1/10), povremena (>1/1000 do <1/100), retka (>1/10 000 do <1/1000), veoma retka (<1/10 000). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

*Česta:* anemija, neutropenija i leukopenija

*Povremena:* trombocitopenija i pancitopenija (sa hipoplazijom koštane srži)

*Retka:* čista aplazija eritrocita

*Veoma retka:* aplastična anemija

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

*Retka:* laktatna acidoza u odsustvu hipoksemije, anoreksija

#### Psihijatrijski poremećaji

*Retka:* anksioznost i depresija

#### Poremećaji nervnog sistema

*Veoma česta:* glavobolja

*Česta:* vrtoglavica

*Retka:* nesanica, parestezije, pospanost, gubitak mentalnih sposobnosti, konvulzije

#### Kardiološki poremećaji

*Retka:* kardiomiopatija

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

*Povremena:* dispneja

*Retka:* kašalj

#### Gastrointestinalni poremećaji

*Veoma česta:* mučnina

*Česta:* povraćanje, abdominalni bol i dijareja

*Povremena:* flatulencija

*Retka:* pigmentacija oralne sluzokože, poremećaji čula ukusa i dispepsija. Pankreatitis

#### Hepatobilijarni poremećaji

*Česta:* povećane vrednosti enzima jetre i bilirubina u krvi

*Retka:* hepatički poremećaji kao što je teška hepatomegalija sa steatozom

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Povremena:* osip i pruritus

*Retka:* pigmentacija noktiju i kože, koprivnjača i znojenje

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

*Česta:* mijalgija

*Povremena:* miopatija

#### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

*Retka:* učestalo mokrenje

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

*Retka:* ginekomastija

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

*Česta:* malaksalost

*Povremena:* povišena telesna temperatura, generalizovani bol i astenija

*Retka:* drhtavica, bol u grudima i sindrom sličan gripu

Raspoloživi podaci na osnovu i placebo kontrolisanih i otvorenih studija ukazuju da se učestalost pojave mučnine i drugih često prijavljivanih kliničkih neželjenih događaja vremenom smanjuje u toku prvih nekoliko nedelja terapije zidovudinom.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **Predoziranje**

Iskustvo sa predoziranjem lekom Combivir je ograničeno. Nakon akutnog predoziranja zidovudinom ili lamivudinom nisu utvrđeni specifični simptomi ili znaci koji se razlikuju od onih navedenih kao neželjena dejstva. Nije bilo fatalnih ishoda i svi pacijenti su se oporavili.

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je pratiti stanje pacijenta radi prepoznavanja pokazatelja toksičnosti (videti odeljak Neželjena dejstva) i ukoliko je potrebno, primeniti standardne suportivne mere. Obzirom da se lamivudin može ukloniti dijalizom, u lečenju predoziranja bi se mogla primeniti kontinuirana hemodijaliza, iako navedeni postupak nije ispitan. Pokazalo se da hemodijaliza i peritonealna dijaliza ispoljavaju ograničeno dejstvo na eliminaciju zidovudina, ali povećavaju eliminaciju glukuronid metabolita. Za dodatne informacije potrebno je da lekari konsultuju posebne informacije o propisivanju u Sažetcima karakteristika leka lamivudina i zidovudina.

## **Lista pomoćnih supstanci**

### *Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Natrijum–skrobglikolat (tip A)  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat

### *Film (obloga) tablete:*

Hipromeloza  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

## **Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **Rok upotrebe**

2 godine.

## **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C.

## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je neprovidni polivinil-hlorid/alu blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

## **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.