

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Combivir, 150 mg/300 mg, film tablete

INN: lamivudin/zidovudin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg zidovudina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

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.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Combivir je indikovano u kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV) (videti odeljak 4.2).

#### **4.2. 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 5.2).

*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 4.3 i 4.4). 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.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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 4.4).

### **4.4. 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 4.2). 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 4.5).

*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 4.3) 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 (5,9 mmol/L) ili brojem neutrofila  $<1,0 \times 10^9/L$  (videti odeljak 4.2). 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 pankreatisom, 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 analozima; 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 analozima, 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 hepatičkih 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 4.5).

*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 izloženošću 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 4.5).

#### **4.5. 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 ograničeni podaci.
Atovakvon/zidovudin (750 mg dva puta dnevno uz obrok/200 mg tri puta dnevno)	Zidovudin PIK ↑33% Atovakvon PIK ↔	
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</i> <i>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  Malo je verovatna klinički značajna interakcija. Cimetidin se samo delimično eliminiše renalnim sistemom transporta organskih katjona.	Nisu neophodna prilagođavanja doze.
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).
Metadon/ zidovudin (30 do 90 mg jednom dnevno/200 mg na svaka 4 sata)	Zidovudin PIK ↑43% Metadon PIK ↔	

		Kod većine pacijenata malo je verovatno da će biti potrebe za prilagođavanjem doze metadona; povremeno može biti potrebna ponovna titracije doze metadona.
<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 4.4).

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.



## 4.6. 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 5.3). 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 4.4).

### 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.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na upravljanje vozilom i rukovanja mašinama.

#### 4.8. 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 4.4).

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 4.4).

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do porasta telesne mase i vrednosti lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

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 4.4).

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 4.4).

#### **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 4.4).

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)

#### 4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjeom 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 4.8) 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.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije

**ATC šifra:** J05AR01

Lamivudin i zidovudin su nukleozidni analozi koji ispoljavaju aktivnost protiv HIV virusa. Dodatno, lamivudin ispoljava aktivnost protiv virusa hepatitisa B (HBV). Oba navedena leka se metabolišu intracelularno do svojih aktivnih oblika, lamivudin 5'-trifosfata (TP) i zidovudin 5'-trifosfata (TP). Glavni mehanizam njihovog dejstva je prekidanje lanca reverzne transkripcije virusa. Lamivudin-TP i zidovudin-TP ispoljavaju selektivno inhibitorno dejstvo na replikaciju HIV-1 i HIV-2 u *in vitro* uslovima; lamivudin je takođe aktivan protiv kliničkih izolata HIV virusa rezistentnih na zidovudin. Nije zapažen antagonistički efekat u *in-vitro* uslovima između lamivudina i ostalih antiretrovirusnih lekova (ispitivane supstance: abakavir, didanozin i nevirapin). Nije zapažen antagonistički efekat u *in-vitro* uslovima između zidovudina i ostalih antiretrovirusnih lekova (ispitivane supstance: abakavir, didanozin i interferon alfa).

Rezistencija HIV-1 virusa na lamivudin obuhvata nastanak izmene M184V aminokiseline blizu aktivnog mesta reverzne transkriptaze (RT) virusa. Navedena varijanta se javlja kako u *in vitro* uslovima tako i kod pacijenata inficiranih HIV-1 virusom lečenih antiretrovirusnom terapijom koja uključuje lamivudin. Mutanti M184V pokazuju značajno smanjenu osetljivost na lamivudin i smanjeni potencijal za replikaciju virusa u *in vitro* uslovima. Studije u *in vitro* uslovima ukazuju da izolati virusa rezistentni na zidovudin mogu da postanu osetljivi na zidovudin ukoliko istovremeno steknu rezistenciju na lamivudin. Međutim, klinički značaj navedenih saznanja ostaje neadekvatno definisan.

Podaci dobijeni u *in vitro* uslovima ukazuju da bi nastavak primene lamivudina u antiretrovirusnoj terapiji uprkos nastanku M184V mogla obezbediti rezidualno antiretrovirusno dejstvo (verovatno usled oslabljenog infektivnog potencijala virusa). Nije utvrđen klinički značaj navedenih saznanja. Dostupni klinički podaci su veoma ograničeni i onemogućavaju donošenje pouzdanih zaključaka u praksi. U svakom slučaju, uvek bi

trebalo dati prednost započinjanju terapije NRTI na koje je virus osjetljiv u odnosu na nastavak terapije lamivudinom. Stoga, nastavak terapije lamivudinom uprkos pojavi mutacije M184V treba razmotriti samo u okolnostima kada drugi aktivni NRTI nisu dostupni.

Unakrsna rezistencija nastala kao posledica M184V RT je ograničena na klasu antiretrovirusnih nukleozidnih inhibitora. Zidovudin i stavudin zadržavaju antiretrovirusno dejstvo protiv HIV-1 virusa rezistentnog na lamivudin. Abakavir zadržava antiretrovirusno dejstvo protiv HIV-1 virusa rezistentnog na lamivudin koji ima samo mutaciju M184V. Virusi sa M184V RT mutacijom pokazuju <4 puta smanjenje osjetljivosti na didanozin; nije poznat klinički značaj navedenih saznanja. Ispitivanje osjetljivosti u *in vitro* uslovima nije standardizovano i rezultati mogu varirati u zavisnosti od metode.

Lamivudin pokazuje nisku citotoksičnost prema limfocitima periferne krvi, utvrđenim ćelijskim linijama limfocita i monocita-makrofaga i različitim progenitorskim ćelijama koštane srži u *in vitro* uslovima. Rezistencija na analoge timidina (zidovudin je jedan od njih) je dobro opisana i omogućena je postepenom akumulacijom do šest specifičnih mutacija reverzne transkriptaze HIV virusa na kodonima 41, 67, 70, 210, 215 i 219. Virusi stiču fenotipsku rezistenciju na analoge timidina kombinacijom mutacija na kodonima 41 i 215 ili akumulacijom najmanje četiri od šest mutacija. Navedene mutacije analoga timidina same po sebi ne dovode do unakrsne rezistencije visokog stepena na bilo koje nukleozide, što omogućava kasniju primenu nekih od ostalih odobrenih inhibitora reverzne transkriptaze.

Dva modela mutacija koje dovode do rezistencije na više lekova, prvi, koga karakterišu mutacije na reverznoj transkriptazi HIV virusa na kodonima 62, 75, 77, 116 i 151 i drugi koji obuhvata mutaciju T69S uz insertovanje 6 parova baza na istoj poziciji, imaju za posledicu fenotipsku rezistenciju na AZT, kao i na ostale odobrene NRTI. Oba navedena modela mutacija koja dovode do multinukleozidne rezistencije izrazito ograničavaju buduće terapijske opcije.

#### *Kliničko iskustvo*

U okviru kliničkih ispitivanja se pokazalo da lamivudin u kombinaciji sa zidovudinom smanjuje broj virusa HIV-1 i povećava broj CD4 ćelija. Podaci o kliničkim parametrima efikasnosti ukazuju da lamivudin u kombinaciji sa zidovudinom dovodi do značajnog smanjenja rizika od napredovanja bolesti i smrtnosti.

Lamivudin i zidovudin imaju široku primenu kao komponente kombinovane antiretrovirusne terapije sa drugim antiretrovirusnim lekovima iste klase (NRTI) ili iz različitih klasa (PI, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze).

Pokazalo se da je antiretrovirusna terapija sa više lekova koja sadrži lamivudin efikasna kod pacijenata kojima prethodno nije primenjivana antiretrovirusna terapija, kao i kod pacijenata kod kojih su izolovani virusi sa mutacijama M184V.

Dokazi iz kliničkih ispitivanja pokazuju da terapija lamivudinom i zidovudinom odlaže pojavu izolata rezistentnih na zidovudin kod osoba kojima prethodno nije primenjivana antiretrovirusna terapija. Kod pacijenata kojima se primenjuju lamivudin i zidovudin sa ili bez dodatno primenjenim antiretrovirusnim terapijama i kod kojih je već prisutan mutant virusa M184V takođe dolazi do odlaganja nastanka mutacija koje uzrokuju rezistenciju na zidovudin i stavudin (mutacije analoga timidina – TAM).

I dalje se ispituje odnos između osjetljivosti HIV virusa na lamivudin i zidovudin u *in vitro* uslovima i kliničkog odgovora na terapiju koja sadrži lamivudin/zidovudin.

Pokazalo se da je lamivudin u dozi od 100 mg jednom dnevno efikasan u lečenju odraslih pacijenata sa hroničnom HBV infekcijom (za detaljne informacije o kliničkim ispitivanjima videti informacije o

propisivanju leka Zeffix). Međutim, pokazalo se da je za terapiju HIV infekcije efikasna samo doza lamivudina od 300 mg dnevno (u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima).

Lamivudin nije posebno ispitivan kod pacijenata inficiranih HIV virusom koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa B.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija:

Lamivudin i zidovudin se dobro resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Biološka raspoloživost oralno primenjenog lamivudina kod odraslih osoba obično iznosi 80-85% i zidovudina 60-70%.

U studiji bioekvivalencije izvršeno je poređenje primene leka Combivir sa tabletama lamivudina od 150 mg i zidovudina od 300 mg, koje su primenjene istovremeno. Takođe je ispitan uticaj hrane na brzinu i obim resorpcije. Pokazalo se da je primena leka Combivir bioekvivalentna lamivudinu od 150 mg i zidovudinu od 300 mg koji su primenjeni kao zasebne tablete, prilikom primene natašte.

Srednja (CV) vrednost  $C_{max}$  lamivudina nakon primene pojedinačne doze leka Combivir zdravim dobrovoljcima iznosila je 1,6 mikrograma/mL (32%) i zidovudina 2,0 mikrograma/mL (40%), sa odgovarajućim vrednostima PIK koje su iznosile 6,1 mikrograma h/mL (20%) i 2,4 mikrograma h/mL (29%). Srednja vrednost (raspon)  $t_{max}$  lamivudina iznosila je 0,75 (0,50-2,00) sati, a zidovudina 0,50 (0,25-2,00) sati. Obim resorpcije lamivudina i zidovudina ( $PIK_{\infty}$ ) i procenjena poluvremena eliminacije nakon primene leka Combivir sa hranom bili su slični u poređenju sa ispitanicima kojima je lek primenjen natašte, iako su bile usporene brzine resorpcije ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ). Na osnovu navedenih podataka zaključuje se da se lek Combivir može primenjivati sa hranom ili nezavisno od nje.

Ne očekuje se da će primena lomljenih tableta sa malom količinom polučvrste hrane ili tečnosti uticati na farmaceutski kvalitet i stoga se ne očekuje da će izmeniti kliničko dejstvo. Navedeni zaključak se zasniva na fiziološkim i farmakokinetičkim podacima, pretpostavljajući da je pacijent odmah uzeo 100% zdrobljene tablete.

### Distribucija

Studije nakon intravenske primene lamivudina i zidovudina pokazale su da srednji prividni volumen distribucije lekova iznosi 1,3 i 1,6 L/kg, redom. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u opsegu terapijskih doza i ograničeno se vezuje za glavni protein plazme albumin (<36% albumina iz seruma u *in vitro* uslovima). Vezivanje zidovudina za proteine plazme iznosi od 34% do 38%. Prilikom primene leka Combivir se ne očekuju interakcije pojedinačnih lekova na nivou istiskivanja sa mesta za vezivanje na proteinima.

Podaci pokazuju da lamivudin i zidovudin prelaze u centralni nervni sistem (CNS) i dospevaju do cerebrospinalne tečnosti (CSF). Srednji odnos koncentracija lamivudina u CSF/serumu 2-4 sata nakon oralne primene iznosio je oko 0,12, a zidovudina oko 0,5. Nije poznat stvarni obim prelaska lamivudina u CNS i njegova veza sa kliničkom efikasnošću.

### Biotransformacija

Metabolizam lamivudina predstavlja manje značajan put eliminacije. Lamivudin se pretežno eliminiše u neizmenjenom obliku preko bubrega. Verovatnoća za javljanje metaboličke interakcije lekova sa

lamivudinom je niska zbog malog obima hepatičkog metabolizma (5-10%) i malog stepena vezivanja za proteine plazme.

Glavni metabolit zidovudina u plazmi i urinu je 5'-glukuronid, koji čini približno 50-80% primenjene doze koja se eliminiše izlučivanjem preko bubrega. Identifikovan je 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) kao metabolit zidovudina nakon intravenske primene doze.

### Eliminacija

Poluvreme eliminacije lamivudina iznosi od 5 do 7 sati. Srednji sistemski klirens lamivudina iznosi približno 0,32 L/h/kg koji primarno obuhvata renalni klirens (>70%) preko organskog katjonskog transportnog sistema. Ispitivanja na pacijentima sa renalnim oštećenjem, pokazuju da disfunkcija bubrega utiče na eliminaciju lamivudina. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\leq 50$  ml/min potrebno je smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Na osnovu ispitivanja intravenski primenjenog zidovudina srednje terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosilo je 1,1 sat, dok je srednji sistemski klirens iznosio 1,6 L/h/kg. Procenjuje se da renalni klirens zidovudina iznosi približno 0,34 L/h/kg, ukazujući na glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju preko bubrega. Koncentracije zidovudina su povećane kod pacijenata sa uznapredovalim oštećenjem bubrega.

*Farmakokinetika kod dece:* Farmakokinetički profil zidovudina kod dece starije od 5-6 meseci života sličan je profilu kod odraslih osoba. Zidovudin se dobro resorbuje iz creva i u svim dozama ispitivanim kod odraslih osoba i dece, biološka raspoloživost je iznosila 60-74% sa prosečnom vrednošću od 65%. Nivoi  $C_{max}^{SS}$  su bili 4,45  $\mu\text{M}$  (1,19 mikrograma/mL) nakon primene doze od 120 mg zidovudina (u rastvoru)/m<sup>2</sup> telesne površine i 7,7  $\mu\text{M}$  (2,06 mikrograma/mL) nakon doze od 180 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Primena doza od 180 mg/m<sup>2</sup> četiri puta dnevno kod dece dovodi do slične sistemske izloženosti (PIK za 24 sata 40,0 h  $\mu\text{M}$  ili 10,7 mikrograma h/mL) kao doze od 200 mg 6 puta dnevno kod odraslih osoba (40,7 h  $\mu\text{M}$  ili 10,9 mikrograma h/mL).

Kod šestoro dece inficirane HIV virusom, uzrasta 2 do 13 godina života, ispitivana je farmakokinetika zidovudina praćenjem leka u plazmi, primenom 120 mg/m<sup>2</sup> zidovudina tri puta dnevno, a potom 180 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno. Sistemska izloženost (PIK za 24 sata i  $C_{max}$ ) u plazmi kod terapijskog režima primene leka dva puta dnevno izgleda da je ekvivalentna sistemske izloženosti koja se dobija nakon primene iste ukupne dnevne doze primenjene tri puta dnevno [Bergshoeff, 2004].

Generalno farmakokinetika lamivudina kod pedijatrijskih pacijenata je slična farmakokinetici kod odraslih osoba. Međutim, apsolutna biološka raspoloživost (približno 55-65%) je bila smanjena kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 12 godina života. Dodatno, vrednosti sistemskog klirensa su bile više kod mlađih pedijatrijskih pacijenata i smanjivale su se s godinama, dostižući vrednost kao kod odraslih osoba oko 12. godine života. Zbog navedenih razlika preporučena doza lamivudina kod dece (starosti više od tri meseca života i telesne mase manje od 30 kg) iznosi 4 mg/kg dva puta dnevno. Primenom navedene doze će se dostići prosečna  $PIK_{0-12}$  u rasponu od oko 3800 do 5300 nanograma h/mL. Novija saznanja ukazuju da se raspoloživost kod dece mlađe od 6 godina života može smanjiti za oko 30% u poređenju sa drugim starosnim grupama. Trenutno se očekuju dodatni podaci u vezi sa navedenim pitanjem. Dostupni podaci u ovom trenutku ne ukazuju da je lamivudin manje efikasan u navedenoj starosnoj grupi.

*Farmakokinetika u trudnoći:* Farmakokinetika lamivudina i zidovudina bila je slična farmakokinetici kod žena koje nisu trudne.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**



Klinički relevantna dejstva lamivudina i zidovudina u kombinaciji su anemija, neutropenija i leukopenija.

#### *Mutagenost i karcinogenost*

Ni lamivudin ni zidovudin ne ispoljavaju mutagenost u bakterijskim ispitivanjima, ali kao i ostali nukleozidni analozi, inhibiraju celularnu DNK replikaciju u *in vitro* ispitivanjima na sisarima, kao što je test limfoma kod miševa.

Lamivudin nije pokazao genotoksičnu aktivnost u *in vivo* studijama, u dozama koje su dovele do koncentracija u plazmi koje su od 40 do 50 puta veće u odnosu na koncentraciju koja se postiže pri primeni terapijskih doza. Zidovudin je pokazao klastogeno dejstvo u mikronukleusnom testu sprovedenom na miševima pri oralnoj primeni ponovljenih doza. Primećeno je i da limfociti iz krvi pacijenata obolelih od AIDS-a kojima je primenjena terapija zidovudinom imaju veći broj prekida hromozoma.

Jedna pilot studija je pokazala da je zidovudin inkorporiran u nuklearnu DNK leukocita odraslih osoba, uključujući trudnice kojima se primenjuje zidovudin kao terapija HIV-1 infekcije ili za prevenciju transmisije virusa sa majke na dete. Zidovudin je takođe bio inkorporiran u DNK leukocita iz krvi pupčane vrpce kod beba majki koje su lečene zidovudinom. U studiji transplacentne genotoksičnosti sprovedenoj na majmunima izvršeno je poređenje primene zidovudina kao monoterapije sa kombinacijom zidovudina i lamivudina uz izloženost koja je odgovarala izloženosti kod ljudi. Studija je pokazala da su fetusi izloženi navedenoj kombinaciji *in utero* održali viši nivo inkorporacije nukleozidnog analoga u DNK u više organa fetusa i pružila je dokaz o većem skraćivanju telomera nego kod onih izloženih samo zidovudinu. Nije poznat klinički značaj navedenih saznanja.

Nije ispitan karcinogeni potencijal primene kombinacije lamivudina i zidovudina.

Lamivudin nije pokazao karcinogeni potencijal u studijama dugoročne oralne karcinogenosti kod pacova i miševa.

U studijama oralne karcinogenosti prilikom primene zidovudina kod pacova i miševa primećeni su tumori na vaginalnom epitelu, kasnog nastanka. Naknadnom studijom intravaginalne karcinogenosti je potvrđena hipoteza da su vaginalni tumori posledica dugoročne lokalne izloženosti epitela vagine glodara visokim koncentracijama nemetabolisanog zidovudina u urinu. Nije uočena pojava drugih tumora u vezi sa primenom zidovudina kod oba pola ispitivanih vrsta.

Dodatno, na miševima su sprovedene dve studije transplacentne karcinogenosti. U studiji sprovedenoj od strane Američkog nacionalnog instituta za kancer (US National Cancer Institute), zidovudin je primenjivan kod gravidnih ženki miševa od 12. do 18. dana gestacije u maksimalnim podnošljivim dozama. Godinu dana postnatalno javilo se povećanje učestalosti pojave tumora na plućima, jetri i ženskim reproduktivnim organima kod potomaka izlaganih najvećim dozama (420 mg/kg telesne mase).

Zidovudin je primenjivan na miševima u drugoj studiji u dozama od 40 mg/kg tokom 24 meseca, sa početkom prenatalne izloženosti od 10. dana gestacije. Nalazi u vezi sa primenom terapije su bili ograničeni na tumore vaginalnog epitela kasnog nastanka, kod kojih je primećena slična učestalost i vreme javljanja kao i u standardnoj studiji oralne karcinogenosti. Druga studija, dakle, nije dokazala da zidovudin deluje kao transplacentni karcinogen.

S obzirom da klinički značaj ovih saznanja nije poznat, navedeni podaci ukazuju da potencijalna klinička korist prevazilazi karcinogeni rizik u humanoj populaciji.

Lamivudin je u studijama reproduktivne toksičnosti pružio dokaz da uzrokuje ranu smrt embriona kod kunića pri relativno maloj sistemskoj izloženosti, koja je slična onoj koja se postiže kod čoveka, ali ne i kod pacova, čak i pri veoma velikoj sistemskoj izloženosti. Zidovudin je imao slično dejstvo na obe vrste, ali samo pri veoma velikoj sistemskoj izloženosti. Lamivudin nije bio teratogen u studijama na životinjama. Prilikom primene zidovudina kod pacova u maternalno toksičnim dozama u toku organogeneze, došlo je do povećanja učestalosti malformacija, ali pri primeni manjih doza nije bilo dokaza o fetalnim abnormalnostima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. 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

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C.

### **6.5. 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.

### **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03012-18-002

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:  
30.12.2003. godine

Datum poslednje obnove dozvole:  
09.08.2019.godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.