

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Combivir 150 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Combivir možno užívať s jedlom alebo nalačno.

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

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg: odporúčaná dávka Combiviru je jedna tableta dvakrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou od 21 kg do 30 kg: odporúčaná perorálna dávka Combiviru je jedna polovica tablety užívaná ráno a jedna celá tableta užívaná večer.

Deti s telesnou hmotnosťou od 14 kg do 21 kg: odporúčaná perorálna dávka Combiviru je jedna polovica tablety užívaná dvakrát denne.

Dávkovacia schéma pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 14-30 kg je založená hlavne na farmakokinetickom modelovaní a podporujú ju údaje z klinických štúdií využívajúcich lamivudín a zidovudín ako jednotlivé zložky. Môže dôjsť k farmakokinetickej nadmernej expozícii zidovudínu, a preto je u týchto pacientov potrebné dôkladné bezpečnostné monitorovanie. Ak sa u pacientov s telesnou hmotnosťou 21-30 kg objaví gastrointestinálna intolerancia, za účelom zlepšenia znášanlivosti je možné uplatniť alternatívnu dávkovaciu schému s jednou polovicou tablety užívanou trikrát denne.

Tablety Combiviru sa nemajú používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg, pretože dávky nie je možné upraviť vzhľadom k telesnej hmotnosti dieťaťa. Títo pacienti majú užívať lamivudín a zidovudín vo forme jednotlivých liekov podľa predpísaných dávkovacích odporúčaní pre tieto lieky.

Pre týchto pacientov a pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať tablety, sú k dispozícii perorálne roztoky lamivudínu a zidovudínu.

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

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú kvôli zníženému klírensu zvýšené koncentrácie lamivudínu a zidovudínu. Kvôli nožnej potrebe úpravy dávkovania sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) odporúča podávať prípravky lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

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

Úprava dávkovania u pacientov s hematologickými nežiaducimi účinkami: V prípade poklesu hemoglobínu pod 9 g/dl (5,59 mmol/l) alebo pri poklese počtu neutrofilov pod $1,0 \times 10^9/l$ môže byť potrebná úprava dávkovania zidovudínu (pozri časti 4.3 a 4.4). Vzhľadom na to, že nie je možné upraviť dávkovanie Combiviru, je potrebné podávať lamivudín a zidovudín jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní.

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

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

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

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

Ochorenie pečene: Ak sa lamivudín používa súčasne na liečbu HIV a HBV, ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe infekcie hepatitídou B sú k dispozícii v SPC pre Zeffix. Bezpečnosť a účinnosť zidovudínu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene.

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

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

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

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C: Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.5).

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
Didanozín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín /zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Kombinácia sa neodporúča.
Stavudín/zidovudín	Antagonizmus anti-HIV aktivity <i>in vitro</i> medzi stavudínom a zidovudínom môže viesť k zníženej účinnosti oboch liečiv.	
PROTIINFEKČNÉ LIEKY		
Atovakvón/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy.
Atovakvón/zidovudín (750 mg dvakrát denne s jedlom/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑33% Atovakvón AUC ↔	

Klaritromycín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Oddelené podávanie Combiviru a klaritromycínu s minimálne 2-hodinovým časovým odstupom.
Klaritromycín/zidovudín (500 mg dvakrát denne/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických katiónov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Combiviru, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Keď je nutné súbežné podávanie kotrimoxazolu, pacienti majú byť klinicky monitorovaní. Vysoké dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy sa nesledovali a má sa im vyhnúť.
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIMYKOTIKÁ		
Flukonazol/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Flukonazol/zidovudín (400 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑74% (inhibícia UGT)	
ANTIBIOTIKÁ		
Rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Rifampicín/zidovudín (600 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↓48% (indukcia UGT)	
ANTIKONVULZÍVA		
Fenobarbital/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Fenobarbital/zidovudín	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie zidovudínu prostredníctvom UGT indukcie.	
Fenytoín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Sledujte koncentrácie fenytoínu.
Fenytoín/zidovudín	Fenytoín AUC ↑↓	
Kyselina valproová/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Kyselina valproová /zidovudín (250 mg alebo 500 mg trikrát denne/100 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑80% (inhibícia UGT)	
ANTIHIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY HISTAMINOVÝCH H1 RECEPTOROV)		
Ranitidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Ranitidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických katiónov.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ranitidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	

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

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

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

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

Súbežná, predovšetkým akútna liečba potenciálne nefrotoxicky alebo myelosupresívne pôsobiacimi látkami (napr. systémovo podávaný pentamidín, dapson, pyrimetamín, kotrimoxazol, amfotericín, flucytozín, ganciklovir, interferón, vinkristín, vinblastín a doxorubicín) môže tiež zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín. Ak je súbežná liečba Combivírom a niektorým z uvedených liečiv nevyhnutná, treba venovať zvýšenú pozornosť sledovaniu funkcie obličiek a hematologických parametrov a v prípade potreby sa má znížiť dávkovanie jedného alebo viacerých liečiv.

Obmedzené údaje z klinických štúdií nepreukázali významne zvýšené riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín pri súbežnom podávaní profylaktických dávok kotrimoxazolu (pozri hore uvedené informácie o interakcii týkajúcej sa lamivudínu a kotrimoxazolu), pentamidínu vo forme aerosólu, pyrimetamínu a acykloviru.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

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

Dojčenie

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

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

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

Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky zásadne nedojčili.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

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

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

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

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

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

Lamivudín:

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté : Neutropénia a anémia (obe ojedinele ťažké), trombocytopenia

Veľmi zriedkavé: Aplázia len buniek červenej krvnej zložky

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, nespavosť

Veľmi zriedkavé: Periférna neuropatia (alebo parestézia)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Kašeľ, nosové príznaky

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Zriedkavé: Pankreatitída, vzostup sérových amyláz

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Zriedkavé: Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Ekzantém, vypadávanie vlasov

Zriedkavé: angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Artralgia, poruchy svalov

Zriedkavé: Rabdomyolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Únava, malátnosť, horúčka.

Zidovudín:

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

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: Anémia, neutropénia a leukopénia

Menej časté: Trombocytopénia a pancytopénia (s hypopláziou drene)

Zriedkavé: Aplázia len buniek červenej krvnej zložky

Veľmi zriedkavé: Aplastická anémia

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: Laktátová acidóza pri neprítomnosti hypoxémie, anorexia

Psychické poruchy

Zriedkavé: Úzkosť a depresia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Časté: Závrat

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Kardiomyopatia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe

Zriedkavé: Kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Nauzea

Časté: Dávenie, bolesti brucha a hnačka

Menej časté: Flatulencia

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

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Vzostupy krvných hladín pečeňových enzýmov a bilirubínu

Zriedkavé: Poruchy pečene ako je ťažká hepatomegália so steatózou

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Ekzantém a pruritus

Zriedkavé: Pigmentácia nechtov a kože, urtikária a potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Myalgia

Menej časté: Myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Časté močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Malátnosť

Menej časté: Horúčka, generalizovaná bolesť a asténia

Zriedkavé: Triašky, bolesti na hrudníku a príznaky podobné chrípke

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinované antivirotiká na liečbu HIV infekcie, ATC kód: J05AR01

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

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

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

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

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

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

Klinické skúsenosti

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/kg/h s prevahou vylučovania obličkami (>70%) pomocou transportného systému pre organické katióny. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že pri renálnej dysfunkcii je vylučovanie lamivudínu znížené. U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita a karcinogenita

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

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

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

Karcinogénny potenciál kombinácie lamivudínu a zidovudínu sa neskúšal.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

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

Film tablety:

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2019

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