

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combivir επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg lamivudine και 300 mg zidovudine.

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, σε σχήμα κάψουλας, και φέρουν ανάγλυφα στη μία τους πλευρά την ένδειξη GXFC3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Combivir ενδείκνυται στην αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού, για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV), σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Ενήλικοι και έφηβοι ηλικίας άνω των 12 ετών: Η συνιστώμενη δόση του Combivir είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Το Combivir μπορεί να χορηγείται με τροφή ή χωρίς τροφή.

Σε περιπτώσεις όπου η διακοπή της θεραπείας με μία από τις δραστικές ουσίες του Combivir, ή η ελάττωση της δοσολογίας, είναι αναγκαία, τότε υπάρχουν ξεχωριστά παρασκευάσματα lamivudine και zidovudine σε δισκία/κάψουλες και πόσιμο διάλυμα.

Νεφρική ανεπάρκεια: Οι συγκεντρώσεις του lamivudine και zidovudine αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης κάθαρσης. Γι' αυτό, επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα lamivudine και zidovudine σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα ξεχωριστά φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Ηπατική ανεπάρκεια: Περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με κίρρωση δείχνουν ότι μπορεί να υπάρξει συσώρευση του zidovudine σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια λόγω της μειωμένης ικανότητας γλυκουρονιδίωσης. Τα δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική του lamivudine δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Γι' αυτό, επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης του zidovudine, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα lamivudine και zidovudine σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα ξεχωριστά φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Μπορεί να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας του zidovudine, αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πέσουν

χαμηλότερα από 9 g/dl ή 5,59 mmol/l ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων πέσει κάτω από $1,0 \times 10^9/l$ (βλ. λήμματα 4.3 και 4.4). Επειδή η ρύθμιση της δοσολογίας με το Combivir δεν είναι δυνατή, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα zidovudine και lamivudine. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα ξεχωριστά φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα εξειδικευμένα. Επειδή όμως λόγω ηλικίας μπορεί να υπάρχουν αλλαγές, όπως μείωση της νεφρικής λειτουργίας και αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ομάδα ηλικιών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο lamivudine, zidovudine ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά.

Το Zidovudine αντενδείκνυται σε ασθενείς με παθολογικά χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων ($<0,75 \times 10^9/l$), ή παθολογικά χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($<7,5$ g/dl ή 4,65 mmol/l). Το Combivir αντενδείκνυται επομένως σε αυτούς τους ασθενείς. (βλ. λήμμα 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις που σχετίζονται με το lamivudine και το zidovudine, συμπεριλαμβάνονται σε αυτό το τμήμα. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που να σχετίζονται με το συνδυασμό Combivir.

Συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά σκευάσματα lamivudine και zidovudine, σε περιπτώσεις όπου η ρύθμιση της δοσολογίας είναι απαραίτητη (βλ. λήμμα 4.2). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ιατρός θα πρέπει να συμβουλευθεί τα φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που ενδεχομένως λαμβάνουν από μόνοι τους (βλ. λήμμα 4.5).

Ασθενείς που λαμβάνουν το Combivir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης. Συνεπώς οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με HIV λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η τρέχουσα αντιρετροϊκή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του Combivir, δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV σε άλλους με τη σεξουαλική επαφή ή με μολυσμένο αίμα. Η λήψη των κατάλληλων προφυλάξεων θα πρέπει να συνεχίζεται.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία (συνήθως έπεται της ουδετεροπενίας) μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν zidovudine. Αυτές εμφανίζονται πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις zidovudine (1200-1500 mg/ημέρα) και σε ασθενείς με πτωχές μυελικές εφεδρείες πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο. Γι' αυτό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά οι αιματολογικές παράμετροι, (βλ. λήμμα 4.3) σε ασθενείς που λαμβάνουν Combivir. Αυτές οι αιματολογικές εκδηλώσεις δεν παρατηρούνται συνήθως πριν από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας. Για ασθενείς με συμπτωματική HIV νόσο προχωρημένου σταδίου, συνιστάται γενικά να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και τουλάχιστον κάθε μήνα στη συνέχεια.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη σε πρώιμο στάδιο, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές. Ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενή, μπορεί να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις λιγότερο συχνά, για παράδειγμα κάθε έναν με τρεις μήνες. Επιπροσθέτως μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας του zidovudine, σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας ή μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Combivir, ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού των οστών (π.χ. αιμοσφαιρίνη <9 g/dl (5,59 mmol/l) ή αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/l$) (βλ. λήμμα 4.2). Επειδή η ρύθμιση της δοσολογίας με το Combivir δεν είναι δυνατόν να γίνει, θα πρέπει να

χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα lamivudine και zidovudine. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα χωριστά φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Παιδιά: Το Combivir δεν ενδείκνυται για παιδιά < 12 ετών, επειδή δεν μπορεί να γίνει η κατάλληλη μείωση της δοσολογίας ως προς το βάρος του παιδιού. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα φύλλα οδηγιών των lamivudine και zidovudine.

Χρήση κατά την κύηση: Επειδή τα δραστικά συστατικά του Combivir μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA, οποιαδήποτε χρήση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, αποτελεί δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo (βλ. λήμμα 4.6).

Παγκρεατίτιδα: Περιστατικά παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν lamivudine και zidovudine. Εν τούτοις είναι ασαφές αν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στην αντιική θεραπεία ή την υποκείμενη HIV νόσο. Η θεραπεία με το Combivir θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν τα κλινικά σημεία, συμπτώματα ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

Γαλακτική οξέωση: γαλακτική οξέωση συνήθως συνδεόμενη με ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχει αναφερθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων. Πρώιμα συμπτώματα (συμπτωματική υπεργαλακταιμία) περιλαμβάνουν ήπια δυσπεπτικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος), μη ειδική κακουχία, απώλεια ορέξεως, απώλεια βάρους, συμπτώματα εκ του αναπνευστικού (ταχύπνοια) ή νευρολογικά συμπτώματα (περιλαμβανομένης κινητικής αδυναμίας).

Η γαλακτική οξέωση έχει υψηλή θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η γαλακτική οξέωση γενικά εμφανίστηκε μετά από λίγους ή μερικούς μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπεργαλακταιμία και μεταβολική/γαλακτική οξέωση, προοδευτική ηπατομεγαλία, ή ραγδαία αυξανόμενα επίπεδα αμινοτρανσφερασών.

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται νουκλεοσιδικά παράγωγα σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν επίσης μολυνθεί από ηπατίτιδα C και κάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να αποτελούν ομάδα ιδιαίτερου κινδύνου.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχειδειχθεί ότι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα μπορεί να προκαλέσουν *in vivo* και *in vitro* μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές είναι συνήθως παροδικές. Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό, αν οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Οποιοδήποτε παιδί, ακόμη και αν είναι HIV αρνητικό, που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, πρέπει να παρακολουθείται εργαστηριακά και να διερευνάται πλήρως για πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε περίπτωση εμφάνισης συναφών σημείων και συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Η σύνδεση

μεταξύ σπλαχνικής λιπομάτωσης και αναστολέων πρωτεάσης (PIs) και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι υποθετική. Ένας αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας και συνοδές μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους. Απαιτείται προσοχή ως προς την μέτρηση των λιπιδίων του ορού νηστείας και της γλυκόζης του αίματος. Λιπιδικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά (βλ. λήμμα 4.8).

Ηπατική νόσος: Εάν το lamivudine χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για τη θεραπεία του HIV και του HBV, επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του lamivudine στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμη στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Zeffix.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του zidovudine δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεστε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα

Εάν το Combivir διακοπεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιο της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδικός έλεγχος τόσο της ηπατικής λειτουργίας όσο και των δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV, καθώς διακοπή του lamivudine μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα παροξυσμό της ηπατίτιδας (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Zeffix).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επειδή το Combivir περιέχει lamivudine και zidovudine, όλες οι αλληλεπιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί με κάθε μία από αυτές τις ουσίες χωριστά, μπορεί να συμβούν και με το Combivir. Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με lamivudine είναι μικρή, λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, και την σχεδόν πλήρη νεφρική κάθαρση. Το zidovudine αποβάλλεται κυρίως με ηπατική σύζευξη προς έναν ανενεργό γλυκουρονιδιακό μεταβολίτη. Φάρμακα τα οποία αποβάλλονται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού ιδιαίτερα μέσω γλυκουρονιδίωσης, μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να αναστείλουν το μεταβολισμό του zidovudine. Οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται πιο κάτω δεν πρέπει να θεωρούνται οι μόνες υπάρχουσες, αλλά απλά σαν αντιπροσωπευτικές των κατηγοριών των φαρμακευτικών προϊόντων, για τις οποίες απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Αλληλεπιδράσεις σχετικές με το lamivudine

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως με το Combivir θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική έκκριση μέσω του κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (π.χ. zidovudine, didanosine και zalcitabine) και άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με το μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με το lamivudine.

Η χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg, έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση 40% στην έκθεση σε lamivudine λόγω του συστατικού τριμεθοπρίμη το συστατικό σουλφαμεθοξαζόλη δεν αλληλεπιδρά. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια, δεν

είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας του lamivudine (βλ. λήμμα 4.2). Το lamivudine δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Όταν η ταυτόχρονη χορήγηση με κο-τριμοξαζόλη είναι αναγκαία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Η σύγχρονη χορήγηση Combivir με υψηλές δόσεις κο-τριμοξαζόλης για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (PCP) και τοξοπλάσματος θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η σύγχρονη χορήγηση lamivudine με ganciclovir ή foscarnet ενδοφλεβίως δεν συνιστάται έως ότου υπάρξουν νεότερες πληροφορίες.

Η lamivudine μπορεί να αναστείλει την ενδοκυτταρική φωσφορλίωση της ζαλκιταβίνης όταν τα δύο φάρμακα χορηγηθούν ταυτόχρονα. Το Combivir επομένως δεν ενδείκνυται για χρήση μαζί με την ζαλκιταβίνη.

Ο μεταβολισμός του lamivudine δεν περιλαμβάνει το σύστημα CYP3A, οπότε αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα (π.χ. PIs) δεν είναι πιθανές.

Αλληλεπιδράσεις σχετικές με το zidovudine

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση zidovudine με ριφαμπικίνη μειώνει την AUC του zidovudine κατά $48\% \pm 34\%$. Εντούτοις είναι άγνωστη η κλινική σημασία του.

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η προβενεσίδη αυξάνει το μέσο χρόνο ημιζωής και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη του διαγράμματος συγκέντρωσης πλάσματος - χρόνου του zidovudine, μειώνοντας τη γλυκουρονιδίωση. Η νεφρική απέκκριση του γλυκουρονιδίου (και πιθανόν και του zidovudine) μειώνεται με την παρουσία προβενεσίδης.

Μια μικρή αύξηση της $C_{\max}$ (28%) έχει παρατηρηθεί στο zidovudine, όταν χορηγείται μαζί με το lamivudine, όμως η συνολική έκθεση (AUC) δεν άλλαξε σημαντικά. Το zidovudine δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική του lamivudine.

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν zidovudine, έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα φαινοτοίνης στο αίμα, ενώ σε έναν ασθενή, παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις της φαινοτοίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά στους ασθενείς που λαμβάνουν Combivir και φαινοτοίνη.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη η συγχορήγηση zidovudine με ατοβακόνη έδειξε μία μείωση της κάθαρσης του zidovudine χορηγούμενου από του στόματος, η οποία προκάλεσε μία αύξηση $35\% \pm 23\%$ της AUC του zidovudine στο πλάσμα. Λόγω των περιορισμένων δεδομένων, η κλινική σημασία του παραμένει άγνωστη.

Το βαλπροϊκό οξύ ή η μεθαδόνη, όταν συγχωρηγούνται με το zidovudine έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την AUC και αντίστοιχα μειώνουν την κάθαρση του zidovudine. Εν τούτοις λόγω των περιορισμένων δεδομένων, είναι άγνωστο αν αυτή η επίδραση είναι σημαντική κλινικά.

Άλλα φάρμακα που περιλαμβάνουν χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά όπως: ακετυλοσαλικυλικό, κωδεΐνη, μορφίνη, ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη, ναπροξένη, οξαζεπάμη, λοραζεπάμη, σιμετιδίνη, κλοφιμπράτη, δαψόνη, και ισοπρινοζίνη μπορούν επίσης να τροποποιήσουν το μεταβολισμό του zidovudine, αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη γλυκουρονιδίωση ή άμεσα αναστέλλοντας το μεταβολισμό στα ηπατικά μικροσώματα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, πριν τη χρήση τέτοιων φαρμάκων σε συνδυασμό με το Combivir, ιδιαίτερα για χρόνια θεραπεία.

Το zidovudine σε συνδυασμό είτε με τη ριμπαβιρίνη είτε με τη σταβουδίνη, είναι ανταγωνιστικά *in vitro*. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση είτε της ριμπαβιρίνης είτε της σταβουδίνης, με το Combivir.

Η ταυτόχρονη θεραπεία, ιδιαίτερα η θεραπεία εφόδου με πιθανώς νεφροτοξικά ή μυελοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. συστηματική χορήγηση πενταμιδίνης, δαψόνης, πυριμεθαμίνης, κο-τριμοξαζόλης, αμφοτερικίνης, φλουκυτοκίνης, γκανσικλοβίρης, ιντερφερόνης, βινκριστίνης, βινμπλαστίνης και δοξορουμπισίνης) μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών από το zidovudine. Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με το Combivir και οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα είναι απαραίτητη, τότε πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον μέτρα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας και των αιματολογικών παραμέτρων, και εφόσον χρειασθεί θα πρέπει να μειωθεί η δοσολογία ενός ή περισσότερων παραγόντων.

Καθώς ορισμένοι ασθενείς, που λαμβάνουν Combivir, μπορεί να συνεχίσουν να παρουσιάζουν ευκαιριακές λοιμώξεις, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χορήγησης αντιμικροβιακής θεραπείας προληπτικά. Αυτή η προληπτική θεραπεία περιλαμβάνει κο-τριμοξαζόλη, αερόλυμα πενταμιδίνης, πυριμεθαμίνη και ασικλοβίρη. Ο περιορισμένος αριθμός δεδομένων από κλινικές δοκιμές δε δείχνουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το zidovudine κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Η ασφάλεια του lamivudine κατά την κύηση στον άνθρωπο, δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη θεραπεία με συνδυασμό lamivudine και zidovudine σε ανθρώπους ή ζώα (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3). Η χρήση του zidovudine ως μονοθεραπεία, σε εγκύους γυναίκες, με επακόλουθη θεραπεία των νεογνών βρεφών, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν όμως διαθέσιμα στοιχεία για το lamivudine.

Τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έδειξαν ότι και το lamivudine και το zidovudine διαπερνούν τον πλακούντα. Στους ανθρώπους, σύμφωνα με την παθητική διάχυση του lamivudine διαμέσου του πλακούντα, οι συγκεντρώσεις του lamivudine στον ορό του βρέφους κατά τη γέννηση, ήταν παρόμοιες με εκείνες της μητέρας και του ορού του ομφάλιου λώρου κατά τον τοκετό. Το zidovudine μετρήθηκε στο πλάσμα και είχε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα που παρατηρήθηκαν για το lamivudine (βλ. λήμμα 5.2).

Επειδή οι δραστικές ουσίες του Combivir μπορεί να αναστείλουν την αναδίπλωση του κυτταρικού DNA, οποιαδήποτε χρήση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, αποτελεί δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. λήμμα 4.4.). Γι' αυτό η χορήγηση του Combivir κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Βάσει των αποτελεσμάτων μελετών καρκινογένεσης σε ζώα και μεταλλαξιογόνου δράσης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Η σπουδαιότητα αυτών των δεδομένων στα ζώα τόσο για μολυσμένα όσο και για μη μολυσμένα βρέφη που εκτέθηκαν στο zidovudine δεν είναι γνωστή. Πάντως, έγκυες γυναίκες που σκέφτονται να πάρουν Combivir κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να γνωρίζουν αυτά τα ευρήματα (βλ. λήμμα 5.3.).

Ούτε το zidovudine ούτε το lamivudine ήταν βλαπτικά για τη γονιμότητα σε μελέτες με άρρενες και θήλεις αρουραίους. Δεν υπάρχουν στοιχεία της επίδρασής τους στη γυναικεία γονιμότητα. Στους άνδρες, το zidovudine δεν έδειξε καμία επίδραση στον αριθμό, στη μορφολογία ή στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Θηλασμός: Το lamivudine και το zidovudine απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις με εκείνες που βρέθηκαν στον ορό. Συνιστάται οι μητέρες που λαμβάνουν Combivir να μη θηλάζουν τα βρέφη τους. Συνιστάται στις γυναίκες με HIV λοίμωξη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια θεραπείας της νόσου HIV με lamivudine και zidovudine ξεχωριστά ή σε συνδυασμό. Για πολλές από αυτές τις ενέργειες, είναι ασαφές αν οφείλονται στο lamivudine, στο zidovudine, στο ευρύ φάσμα των φαρμάκων που λαμβάνονται για τη θεραπεία της HIV νόσου, ή είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης νόσου.

Επειδή το Combivir συσχετίζεται lamivudine και zidovudine, αναμένεται ότι ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα συνδέεται με κάθε ένα συστατικό ξεχωριστά. Δεν υπάρχει ένδειξη επιπρόσθετης τοξικότητας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση των δύο συστατικών.

Περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες, συνήθως συνδεόμενες με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων (βλ. λήμμα 4.4).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV περιλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, υπερτροφία του μαστού και συσσώρευση οπισθοαυχενικού λίπους (βοοειδής αυχέννας).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερχοληστερολαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αύξηση της στάθμης του γαλακτικού οξέως στο αίμα (βλ. λήμμα 4.4).

Lamivudine:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανές σχετικά με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Ουδετεροπενία και αναιμία (αμφότερες περιστασιακά σοβαρές) θρομβοκυτταροπενία.

Πολύ σπάνιες: Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία, αϋπνία.

Πολύ σπάνιες: Περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας (ή παραισθησίας) έχουν αναφερθεί.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Συχνές: Βήχας, ρινικά συμπτώματα.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια

Σπάνιες: Αυξήσεις της αμυλάσης του ορού. Περιστατικά παγκρεατίτιδας έχουν αναφερθεί.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Όχι συχνές: Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT) .

Σπάνιες: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα αλωπεκία

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Συχνές: Αρθραλγία, μυϊκές ανωμαλίες.
Σπάνιες: Ραβδομυόλυση.

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Συχνές: Αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία, πυρετός.

Zidovudine:

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται ότι είναι παρόμοιο στους ενήλικες και στους έφηβους. Στις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η αναιμία (που μπορεί να απαιτεί μεταγγίσεις), η ουδετεροπενία και η λευκοπενία. Αυτές απαντώνται συχνότερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων του φαρμάκου (1200 έως 1500 mg/ημερησίως) και σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει πτωχή μυελική εφεδρεία πριν από τη θεραπεία) και ιδιαίτερα σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων κάτω των 100/mm³. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.4.).

Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας ήταν επίσης αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ουδετεροπενία, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στον ορό κατά την έναρξη της θεραπείας με το zidovudine.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία

Όχι συχνές: Θρομβοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία με μυελική υποπλασία.

Σπάνιες: Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

Πολύ σπάνιες: Απλαστική αναιμία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής

Σπάνιες: Γαλακτική οξέωση απουσία υποξαιμίας, ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες: Άγχος και κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Συχνές: Ζάλη

Σπάνιες: Αϋπνία, παραισθησία, υπνηλία, απώλεια της νοητικής οξύτητας, σπασμοί

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες: Καρδιομυοπάθεια

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Σπάνιες: Βήχας

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Ναυτία

Συχνές: Έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια

Όχι συχνές: Μετεωρισμός

Σπάνιες: Υπέρχρωση του στοματικού βλεννογόνου, διαταραχές γεύσης και δυσπεψία, παγκρεατίτιδα

Ηπατοχολικές διαταραχές

Συχνές: Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης στο αίμα

Σπάνιες: Ηπατικές διαταραχές όπως σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Εξάνθημα και κνησμός

Σπάνιες: Υπέρχρωση των ονύχων και του δέρματος, κνίδωση και εφίδρωση

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Συχνές: Μυαλγία

Όχι συχνές: Μυοπάθεια

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Συγχουρία

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών

Σπάνιες: Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Συχνές: Αδυναμία

Όχι συχνές: Πυρετός, γενικευμένο άλγος και αδιαθεσία

Σπάνιες: Ρίγη, θωρακικό άλγος και γριππώδες σύνδρομο

Στοιχεία που υπάρχουν και από ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο (placebo) και από ανοικτές μελέτες, δείχνουν ότι η συχνότητα της ναυτίας και των άλλων συχνά αναφερομένων κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου, μετά από τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με zidovudine.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με το Combivir. Δεν έχουν προσδιοριστεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με το zidovudine ή το lamivudine, εκτός από αυτά που αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν σημειώθηκαν θάνατοι και όλοι οι ασθενείς ανένηψαν.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τοξικότητα (βλ. λήμμα 4.8), και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι το lamivudine απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοκάθαρση, παρ' όλων που δεν έχει μελετηθεί. Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι έχουν περιορισμένη επίδραση στην κάθαρση του zidovudine, αλλά αυξάνουν την κάθαρση του γλυκουρονικού μεταβολίτη. Για περισσότερες λεπτομέρειες θα πρέπει οι ιατροί να συμβουλευθούν τα ξεχωριστά φύλλα οδηγιών των lamivudine και zidovudine.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία - νουκλεοσιδικό ανάλογο, Κωδικός ATC : JO5A F30.

Το lamivudine και zidovudine είναι νουκλεοσιδικά ανάλογα με δράση έναντι του HIV. Επιπρόσθετα το lamivudine έχει δράση έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μεταβολίζονται από ενδοκυττάρια προς τα ενεργά τμήματα τους 5' – τριφωσφορική lamivudine (TP) και 5' -τριφωσφορική zidovudine αντίστοιχα.. Ο βασικός τρόπος δράσης τους είναι ο τερματισμός της αλυσού της ανάστροφης μεταγραφής του ιού. Τα lamivudine-TP και zidovudine-TP έχουν εκλεκτική ανασταλτική δράση έναντι της αναδίπλωσης του HIV-1 και HIV-2 in vitro. Το lamivudine είναι επίσης δραστικό έναντι κλινικά ενεργών στελεχών του HIV ανθεκτικών στο zidovudine. Σε κυτταρικές καλλιέργειες, το lamivudine σε συνδυασμό με zidovudine ασκεί συνεργική δράση κατά των στελεχών του HIV που απομονώνονται στην κλινική πράξη.

Η αντοχή του HIV-1 έναντι του lamivudine οφείλεται σε μία μετάλλαξη M184V, η οποία οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος, κοντά στο ενεργό κέντρο της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1 οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει lamivudine. Τα στελέχη με την συγκεκριμένη μετάλλαξη έχουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στο lamivudine και παρουσιάζουν μειωμένο αναπαραγωγικό δυναμικό *in vitro*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι στελέχη του ιού ανθεκτικά στο zidovudine μπορεί να καταστούν ευαίσθητα στον παράγοντα αυτόν όταν ταυτόχρονα αποκτήσουν αντοχή έναντι του lamivudine. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει πάντως αδιευκρίνιστη.

Η διασταυρούμενη αντοχή έναντι άλλων νουκλεοσιδικών αντιρετροϊκών λόγω της μετάλλαξης M184V του γονιδίου της RT είναι περιορισμένη. Τα zidovudine και σταβουδίνη διατηρούν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα τους επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στο lamivudine. Επίσης, τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V παραμένουν ευαίσθητα στην αβακαβίρη. Τα μεταλλαγμένα M184V RT στελέχη παρουσιάζουν λιγότερο από 4 φορές μειωμένη ευαισθησία στην διδανασίνη και στη ζαλσιταβίνη, αλλά η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει άγνωστη. Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με τους παράγοντες μεθοδολογίας.

Το lamivudine δείχνει χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vitro* στο περιφερικά λεμφοκύτταρα, στα καθηλωμένα λεμφοκύτταρα και μονοκυτταρικά μακροφάγα και σε μια ποικιλία πρώιμων κυττάρων του νωτιαίου μυελού. Αντίσταση στα ανάλογα θυμιδίνης (ένα εκ των οποίων είναι το zidovudine), είναι γνωστή και αποδίδεται από τη σταδιακή συνάθροιση έως 6 ειδικών μεταλλάξεων στην αντίστροφη μεταγραφάση του HIV στα κωδικόνια 41, 67, 70, 210, 215 και 219. Οι ιοί αποκτούν φενοτυπική αντίσταση στα ανάλογα της θυμιδίνης μέσω συνδυασμού μεταλλάξεων στα κωδικόνια 41 και 215, ή από την συνάθροιση τουλάχιστον 4 έως 6 μεταλλάξεων. Αυτές οι μεταλλάξεις των αναλόγων θυμιδίνης από μόνες τους δεν προκαλούν διασταυρούμενη αντίσταση υψηλού επιπέδου σε κανένα από τα άλλα νουκλεοσιδία, επιτρέποντας έτσι την επακόλουθη χρήση άλλων εγκεκριμένων αναστολέων μεταγραφάσης.

Δύο τρόποι μεταλλάξεων πολυφαρμακευτικής αντίστασης, ο πρώτος χαρακτηριζόμενος από μεταλλάξεις της αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV στα κωδικόνια 62, 75, 77, 116 και 151 και ο δεύτερος που αφορά σε μία T69S μετάλλαξη και εισαγωγή ενός ζεύγους 6-βάσεων στην ίδια θέση, έχουν σαν αποτέλεσμα ανάπτυξη φενοτυπικής αντίστασης στο AZT, όπως επίσης και σε άλλους εγκεκριμένους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης. Ο κάθε ένας από αυτούς τους δύο τρόπους μεταλλάξεων πολυνουκλεοσιδικής αντοχής περιορίζει σημαντικά τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

Κλινική εμπειρία:

Σε κλινικές δοκιμές το lamivudine σε συνδυασμό με το zidovudine απέδειξε ότι μειώνει το ιικό φορτίο του HIV-1 και αυξάνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το lamivudine σε συνδυασμό με το zidovudine έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και της θνησιμότητας.

Το lamivudine και zidovudine έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στα πλαίσια αντιρετροϊκής θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της ίδιας ομάδας (NRTIs) ή με διαφορετικές ομάδες (PIs, μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης).

Πολλαπλή φαρμακευτική αντιρετροϊκή θεραπεία που περιέχει lamivudine έδειξε να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναλάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, όπως επίσης και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ιούς που περιέχουν M184V μεταλλάξεις.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το lamivudine και zidovudine επιβραδύνουν την εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στο zidovudine σε άτομα τα οποία δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αντιρετροϊκή αγωγή. Άτομα που λαμβάνουν lamivudine και zidovudine μαζί ή χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση αντιρετροϊκών θεραπειών και ήδη έχουν εμφανίσει τον μεταλλαγμένο ιό

M184V επίσης παρουσιάζουν καθυστέρηση στην έναρξη των μεταλλάξεων που παρέχουν αντίσταση στο zidovudine και stavudine (Μεταλλάξεις Αναλόγων Θυμιδίνης; ΜΑΘ).

Η σχέση μεταξύ *in vitro* ευαισθησίας του HIV στο lamivudine και zidovudine και η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία που περιέχει lamivudine/zidovudine παραμένει υπό διερεύνηση.

Το lamivudine σε δόση 100mg μία φορά την ημέρα έχει δείχθει επίσης αποτελεσματικό για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λοίμωξη HBV (για λεπτομέρειες κλινικών μελετών βλέπε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του Zeffix). Πάντως για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης μόνο η δόση των 300mg lamivudine ημερησίως (σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) φάνηκε να είναι αποτελεσματική.

Το lamivudine δεν έχει ειδικά διερευνηθεί για σε ασθενείς με HIV που έχουν παράλληλα μολυνθεί με HBV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Το lamivudine και zidovudine απορροφώνται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα του lamivudine όταν χορηγείται από το στόμα στους ενήλικους κυμαίνεται μεταξύ 80 και 85% και του zidovudine μεταξύ 60-70%.

Μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας συνέκρινε το Combivir με το lamivudine 150 mg και zidovudine 300 mg σε δισκία χορηγούμενα μαζί. Η επίδραση της τροφής στο ρυθμό και στην έκταση της απορρόφησης μελετήθηκαν επίσης. Το Combivir βρέθηκε ότι ήταν βιοϊσοδύναμο των lamivudine 150 mg και zidovudine 300 mg, όταν δόθηκαν σε ξεχωριστά δισκία, χορηγούμενα σε νήστες ασθενείς.

Μετά τη χορήγηση μιας δόσεως Combivir σε υγιείς εθελοντές, οι μέσες (CV) τιμές C_{max} των lamivudine και zidovudine ήταν 1.6 $\mu\text{g/ml}$ (32 %) και 2.0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %), αντίστοιχα και οι αντίστοιχες τιμές για AUC ήταν 6.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20 %) και 2.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %). Οι διάμεσες τιμές (εύρος) των lamivudine και zidovudine t_{max} ήταν 0.75 (0.50-2.00) ώρες και 0.50 (0.25-2.00) ώρες αντίστοιχα. Η έκταση της απορρόφησης των lamivudine και zidovudine (AUC^∞) και οι υπολογιζόμενοι χρόνοι ημίσειας ζωής μετά τη χορήγηση του Combivir με τροφή ήταν παρόμοια με εκείνη στους νήστες ασθενείς, όμως οι ρυθμοί απορρόφησης (C_{max} , t_{max}) επιβραδύνθηκαν. Γι' αυτό, το Combivir μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή: Μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης με lamivudine και zidovudine έδειξαν ότι ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 1.3 και 1.6 l/kg αντίστοιχα. Το lamivudine εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος αλβουμίνη ($\leq 36\%$ με την αλβουμίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες). Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος του zidovudine είναι 34-38%. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις που να οφείλονται στην παρεκτόπιση από τις θέσεις της πρωτεϊνικής σύνδεσης με το Combivir.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι τα lamivudine και τα zidovudine διαπερνούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και διεισδύουν μέχρι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης των lamivudine και zidovudine στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα, ήταν περίπου 0.12 και 0.5 αντίστοιχα. Η πραγματική έκταση διείσδυσης στο ΚΝΣ του lamivudine και η σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

Μεταβολισμός: Ο μεταβολισμός του lamivudine αποτελεί ελάχιστο οδό απέκκρισης. Το lamivudine αποβάλλεται αναλλοίωτο κυρίως με νεφρική κάθαρση. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων του lamivudine με άλλα φάρμακα είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%) και της χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Το 5'-γλυκουρονίδιο του zidovudine είναι ο βασικός μεταβολίτης και στον ορό και στα ούρα, και αντιπροσωπεύει περίπου το 50-80% της χορηγούμενης δόσης που αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση.

Η 3'-αμινο-3'-δεοξυθυμιδίνη (AMT) έχει αποδειχθεί ότι είναι ο μεταβολίτης του zidovudine μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Αποβολή: Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας αποβολής του lamivudine είναι περίπου 5 με 7 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση του lamivudine είναι περίπου 0.32 l/h/kg, με κύρια νεφρική κάθαρση (>70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν ότι η αποβολή του lamivudine επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min (βλ. λήμμα 4.2).

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης του zidovudine, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό είναι 1.1 ώρες και η μέση συστηματική κάθαρση είναι 1.6 l/h/kg. Η νεφρική κάθαρση του zidovudine υπολογίζεται σε 0.34 l/h/kg, υποδηλώνοντας πειραματική διήθηση και σωληναριακή έκκριση από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις του zidovudine αυξάνουν σε ασθενείς με προϊούσα νεφρική ανεπάρκεια.

Φαρμακοκινητική κατά την κύηση: Η φαρμακοκινητική του lamivudine και του zidovudine ήταν παρόμοια με εκείνη των γυναικών που δεν ήταν έγκυες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι κλινικά σχετιζόμενες επιδράσεις του lamivudine και του zidovudine σε συνδυασμό είναι, αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία.

Ούτε το lamivudine ούτε το zidovudine δεν ήταν μεταλλαξιογόνα σε βακτηριδιακές δοκιμές αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα έδειξαν δραστηριότητα σε *in vitro* κυτταρογενετικές αναλύσεις, όπως στην δοκιμασία λεμφώματος ποντικού.

Το lamivudine *in vivo* δεν ήταν γενετοξικό σε δόσεις που έδωσαν πυκνότητες στο πλάσμα γύρω στις 40-50 φορές υψηλότερες από τις προβλεπόμενες κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Το zidovudine έδειξε κλαστογονική επίδραση σε μελέτη του μικροπυρήνα σε ποντικούς, μετά από επανειλημμένη από το στόμα χορήγηση δόσεων του φαρμάκου. Στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε ασθενείς με AIDS βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικής διάσπασης στους ασθενείς που είχαν πάρει zidovudine από ότι σε εκείνους που δεν είχαν.

Μία πιλοτική μελέτη έδειξε ότι το zidovudine ενσωματώθηκε στο πυρηνικό DNA των λευκοκυττάρων σε ενήλικες, περιλαμβανομένων εγκύων γυναικών, που έλαβαν zidovudine σαν θεραπεία για την HIV-1 λοίμωξη, ή για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Το zidovudine ενσωματώθηκε επίσης στο DNA των λευκοκυττάρων του πλακούντα νεογνών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν zidovudine. Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονιδιοταξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρινε το zidovudine μόνο του με τον συνδυασμό zidovudine και lamivudine σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε συνδυασμό, διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεϊδικού αναλόγου DNA σε πολλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε zidovudine. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Το καρκινογόνο δυναμικό ενός συνδυασμού lamivudine και zidovudine δεν έχει ελεγχθεί.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους και ποντικούς που ελάμβαναν lamivudine από το στόμα, δεν έδειξαν κανένα δυναμικό καρκινογένεσης.

Σε μελέτες καρκινογόνου δράσης με zidovudine από το στόματος σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκε όψιμη εμφάνιση όγκων του επιθηλίου του κόλπου. Μια μεταγενέστερη μελέτη καρκινογόνου δράσης ενδοκολπικά, επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι κολπικοί όγκοι ήταν αποτέλεσμα τοπικής έκθεσης μακράς διάρκειας του κολπικού επιθηλίου του τρωκτικού σε υψηλές συγκεντρώσεις αμεταβόλιστου zidovudine στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με το zidovudine σε κανένα φύλλο των δύο ειδών.

Επιπροσθέτως, διεξήχθησαν δύο μελέτες καρκινογόνου δυναμικού σε ποντίκια, σε σχέση με την διαπλακουντιακή διέλευση του φαρμάκου. Μία μελέτη, από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, χορήγησε zidovudine σε μέγιστες δόσεις ανεκτικότητας σε ποντίκια εγκύους από τη 12η έως την 18η ημέρα της κυοφορίας. Ένα έτος μετά τον τοκετό, αυξήθηκε η συχνότητα των όγκων στον πνεύμονα, ήπαρ και στο γεννητικό σύστημα των θηλέων νεογνών, τα οποία εκτέθησαν στις υψηλότερες δόσεις (420 mg/kg σωματικού βάρους κατά τη γέννηση).

Σε μια δεύτερη μελέτη, χορηγήθηκε zidovudine σε ποντίκια για 24 μήνες, σε δόσεις έως και 40mg/kg, με την έκθεση να ξεκινά πριν τον τοκετό κατά τη 10η ημέρα της κυοφορίας. Τα ευρήματα που οφείλονται στη θεραπεία, ήσαν περιορισμένα σε όγκους του επιθηλίου του κόλπου, όψιμης εμφάνισης, τα οποία είχαν παρατηρηθεί με παρόμοια συχνότητα και χρόνο εμφάνισης, όπως και στη συνήθη μελέτη καρκινογόνου δυναμικού από το στόμα. Η δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε ότι το zidovudine δρα ως καρκινογόνος παράγοντας στο έμβρυο, σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσής του.

Συμπεραίνεται ότι καθώς τα δεδομένα καρκινογόνου δυναμικού σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσης του zidovudine από την πρώτη μελέτη αντιπροσωπεύουν έναν υποθετικό κίνδυνο, αυτό θα πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι του αποδεδειγμένου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας Το lamivudine αποδείχθηκε ότι προκαλεί αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά χαμηλή συστηματική έκθεση, σε σχέση με εκείνους που επιτεύχθηκαν στους ανθρώπους, όχι όμως στον αρουραίο, ακόμα και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση. Το zidovudine είχε παρόμοια δράση και στα δύο είδη, όμως μόνο σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση. Το lamivudine δεν προκάλεσε τερατογένεση σε μελέτες στα ζώα. Σε δόσεις τοξικές στη μητέρα, το zidovudine που εδόθηκε σε αρουραίους κατά την περίοδο της οργανογένεσης, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα διαμαρτιών της διάπλασης, δεν παρατηρήθηκαν όμως αποδείξεις βρεφικών ανωμαλιών σε χαμηλότερες δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460),
γλυκολικό νατρίου άμυλο,
κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου,
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464),
διοξείδιο τιτανίου (E171),
πολυαιθυλενογλυκόλη 400,
πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκό φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά ή κουτιά με ταινία ασφαλείας με blister από αδιαφανές φύλλο πολυβινυλοχλωριδίου. Κάθε κουτί περιέχει 60 επικαλυμμένα δισκία.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18 Μαρτίου 2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Glaxo Operations U.K. Ltd, Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Ηνωμένο Βασίλειο.

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, σημείο 4.2.

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να ενημερώσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για το σχέδιο εμπορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που εγκρίνεται με την παρούσα απόφαση.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταθέτει PSURs (Περιοδικές εκθέσεις ενημέρωσης για την ασφάλεια) ετησίως αντί κάθε 5 χρόνια.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή, ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combivir επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lamivudine/Zidovudine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30° C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο**

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/058/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή, ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combivir Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lamivudine/zidovudine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30° C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο**

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/058/002.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή .

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή, ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙΩΝ ΜΕ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combivir Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lamivudine/zidovudine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ, ΕΑΝ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ, ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30° C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο**

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/058/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή,
ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combivir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Combivir επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε για σας προσωπικά και δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Combivir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Combivir
3. Πώς να πάρετε το Combivir
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Φύλαξη του Combivir
6. Λοιπές πληροφορίες

Combivir επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λαμβουδίνη/Ζιδοβουδίνη

Το Combivir είναι ένα φάρμακο με συνδυασμό δύο δραστικών ουσιών, της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης, που διατίθενται επίσης και σαν χωριστά σκευάσματα. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Combivir περιέχει 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg ζιδοβουδίνης.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν επίσης τα ακόλουθα συστατικά:

Στο εσωτερικό του δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, γλυκολικό νατρίου άμυλο (ελεύθερο γλουτένης), στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου.

Στην επικάλυψη του δισκίου: υδρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400 και πολυσορβικό 80.

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ COMBIVIR ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Combivir διατίθενται σε συσκευασία αλουμινίου των 60 δισκίων, σε κουτιά με ταινία ασφαλείας. Είναι λευκά ή λευκωπά, με σχήμα κάψουλας και φέρουν τον κωδικό GXFC3 στην μία όψη.

Το Combivir ανήκει σε μία κατηγορία αντι-ϊικών φαρμάκων, τα αντιρετροϊκά, που ονομάζονται και ανάλογα νουκλεοσιδίων - αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης του Ιού της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Το Combivir χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκός συνδυασμός για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV σε ενήλικες και εφήβους άνω των 12 ετών. Το Combivir ελαττώνει το φορτίο του HIV στον οργανισμό και το διατηρεί σε χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον, αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων CD4. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν μία ειδική κατηγορία λευκών αιμοσφαιρίων, με σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της υγείας του συστήματος ανοσίας και στην υποστήριξη του για την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Έχει αποδειχθεί ότι το Combivir περιορίζει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Η ανταπόκριση στην θεραπεία με Combivir δεν είναι η ίδια για όλους τους ασθενείς. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά την αποτελεσματικότητα της αγωγής.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ COMBIVIR

Μην πάρετε το Combivir:

- Εάν είστε υπερευαίσθητος (αλλεργικός) στη λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, ή οποιαδήποτε άλλα συστατικά των δισκίων Combivir.
- Εάν έχετε πολύ χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (σοβαρή αναιμία) ή πολύ χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)

Εάν δεν είστε απολύτως βέβαιος/βέβαιη σχετικά με τις καταστάσεις αυτές, σας παρακαλούμε να ρωτήσετε τον γιατρό σας.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Το Combivir αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 12 ετών, δεδομένου ότι το Combivir δεν διατίθεται σε υγρή μορφή που να επιτρέπει την προσαρμογή της δόσολογίας.

Εάν πάσχετε από ηπατικό ή νεφρικό νόσημα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, προκειμένου να βεβαιωθεί εάν οι δόσεις των δραστικών ουσιών του Combivir είναι οι κατάλληλες για την περίπτωση σας.

Γενικά, είναι ουσιώδες να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε συμπτώματα που πιστεύετε ότι δεν σχετίζονται με την λοίμωξη από τον HIV. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει την χορήγηση χωριστά λαμβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντί για Combivir.

Η λήψη ζιδοβουδίνης (ενός από τα ενεργά συστατικά του Combivir) ενδέχεται να οδηγήσει στην εμφάνιση αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων) και λευκοπενίας/ουδετεροπενίας (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), εντός 4 έως 6 εβδομάδων. Εάν τα φαινόμενα αυτά είναι σοβαρά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει την διακοπή της χορήγησης του Combivir. Αυτό έχει παρατηρηθεί συνήθως σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο από τον HIV και με δόσεις ζιδοβουδίνης υψηλότερες συγκριτικά με εκείνες που περιέχονται στο Combivir. Συνεπώς, θα πρέπει να προγραμματισθούν τακτικές εξετάσεις αίματος για την έγκαιρη αναγνώριση ενός πιθανού προβλήματος. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι ασυνήθιστες κατά τα αρχικά στάδια της λοίμωξης από τον HIV και στην περίπτωση αυτή οι εξετάσεις αίματος μπορεί να γίνονται λιγότερο συχνά.

Η κατηγορία των φαρμάκων στην οποία ανήκει το Combivir (NRTIs) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μίας κατάστασης που είναι γνωστή ως γαλακτική οξέωση, όπως επίσης και σε διόγκωση του ήπατος. Η γαλακτική οξέωση, εάν εμφανισθεί, συνήθως αναπτύσσεται μετά από λίγους μήνες θεραπείας. Βαθιά, γρήγορη αναπνοή, νυσταγμός και μη ειδικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος και στομαχικά άλγη μπορεί να δείχνουν ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Η σπάνια αλλά σοβαρή αυτή ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και ειδικότερα στις εξαιρετικά υπέρβαρες. Εάν έχετε πάθηση του ήπατος μπορεί επίσης να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξετε αυτή την κατάσταση. Καθώς θα κάνετε θεραπεία με το Combivir ο γιατρός θα σας παρακολουθεί στενά για οποιαδήποτε σημεία δείξουν ότι μπορεί να αναπτύξετε γαλακτική οξέωση.

Ανακατανομή, συσσώρευση, ή απώλεια του λίπους του σώματος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο λίπος του σώματος.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται μετρήσεις του αίματος για να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία.

Σε περίπτωση χρόνιας ηπατίτιδας Β, δεν θα πρέπει να διακόψετε την θεραπεία χωρίς προηγουμένως να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της ηπατίτιδας. Η υποτροπή μπορεί να αποδειχθεί σοβαρή εάν συνυπάρχει και άλλο σημαντικό ηπατικό νόσημα.

Η λήψη του Combivir πρέπει να είναι καθημερινή. Το φάρμακο βοηθάει στον έλεγχο της κατάστασης και συμβάλλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, αλλά δεν αποτελεί οριστική ίαση για την λοίμωξη από τον HIV. Υπάρχει περίπτωση να εξακολουθήσει η εμφάνιση άλλων λοιμώξεων ή άλλων παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την δράση του ιού. Θα πρέπει να βρίσκεσθε σε τακτική επαφή με τον γιατρό σας και να μην διακόψετε την θεραπεία χωρίς προηγουμένως να τον συμβουλευθείτε.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η αγωγή με Combivir περιορίζει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με την σεξουαλική επαφή ή με μετάγγιση αίματος. Συνεπώς, θα πρέπει να εξακολουθείτε να λαμβάνετε τις αναγκαίες προφυλάξεις προκειμένου να προλάβετε ένα τέτοιο ενδεχόμενο.

Κύηση

Εάν μείνετε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες δράσεις και τα οφέλη και τους κινδύνους της αντιρετροϊκής θεραπείας για σας και το παιδί σας.

Εάν έχετε πάρει Combivir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει τακτικές επισκέψεις για να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Τέτοιες επισκέψεις μπορεί να περιλαμβάνουν αναλύσεις αίματος και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες.

Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος από την μειωμένη πιθανότητα μόλυνσης από τον HIV είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο να πάθουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γαλουχία

Εάν θηλάζετε παρακαλώ ενημερώστε το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε φάρμακο. Το Combivir δεν συνιστάται στην περίπτωση που θηλάζετε. Συνιστάται σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα νεογνά κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες προκειμένου να αποφύγουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Είναι ουσιώδες να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα άλλα φάρμακα που ενδεχομένως χρησιμοποιείτε, ακόμη και για εκείνα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά στην δράση του Combivir ή και το αντίστροφο. Το Combivir δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ζαλκιταβίνη, υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης, ή ταυτόχρονα με ενέσεις ganciclovir ή foscarnet, καθώς η lamivudine μία από τις δραστικές ουσίες του Combivir μπορεί να αλληλεπιδράσει με αυτά τα φάρμακα. Το Combivir δεν πρέπει επίσης να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ριμπαβιρίνη ή σταβουδίνη, καθώς η ζιδοβουδίνη που είναι η άλλη δραστική του ουσία μπορεί να ελαττώσει τη δράση αυτών των φαρμάκων.

Η ζιδοβουδίνη, ενδέχεται επίσης να αλληλεπιδράσει με τα φάρμακα που αναφέρονται στην συνέχεια και να επιδεινώσει πιθανές παρενέργειες:

Φαινυτοΐνη, προβενεσίδη, ριφαμπικίνη, ατοβακόνη, βαλπροϊκό οξύ, μεθαδόνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κωδεΐνη, μορφίνη, ινδομεθακίνη, κετοπροφένη, ναπροξένη, οξαζεπάμη, λοραζεπάμη, σιμεθιδίνη, κλοφιβράτη, δαψόνη, ισοπρινοςίνη, πενταμιδίνη, πυριμεθαμίνη, κοτριμοξαζόλη, αμφοτερικίνη, φθοριοκυτοσίνη, ganciclovir, ιντερφερόνη, βινκριστίνη, βινβλαστίνη και δοξορουβικίνη.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ COMBIVIR

Το Combivir θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού. Για οποιαδήποτε απορία, θα πρέπει να συμβουλευέσθε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δοσολογία του Combivir για ενήλικες και εφήβους άνω των 12 ετών είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά 12 ωρών περίπου. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται αμάσητα, με λίγο νερό ή άλλο υγρό. Μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Εάν ο γιατρός επιθυμεί να ελαττώσει την δόση του φαρμάκου, πχ σε περίπτωση νεφροπάθειας, μπορεί να συστήσει την λήψη λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης χωριστά, δεδομένου ότι οι ουσίες αυτές διατίθενται τόσο σε δισκία όσο και σε υγρή μορφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Combivir από την κανονική:

Η υπέρβαση της δοσολογίας του Combivir από αμέλεια είναι απίθανο να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα. Ωστόσο, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή να απευθυνθείτε στο πλησιέστερο νοσοκομείο για οδηγίες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Combivir:

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Combivir, μπορείτε να πάρετε το δισκίο αμέσως μόλις διαπιστώσετε την παράλειψη και κατόπιν να συνεχίσετε την λήψη του φαρμάκου όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε την δόση που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Combivir μπορεί να έχει παρενέργειες. Ωστόσο, στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να εξακριβωθεί εάν κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στο Combivir, σε άλλα φάρμακα που λαμβάνονται ταυτόχρονα ή στο ίδιο το νόσημα. Για τον λόγο αυτόν, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώνετε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε μεταβολή στην κατάσταση της υγείας σας. Ο κατάλογος με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθεί δεν θα πρέπει να σας προκαλέσει ανησυχία. Η απαρτίθμηση τους δεν συνεπάγεται ότι αυτές κατ' ανάγκην θα εμφανισθούν.

Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω μεταβολών στην κατανομή του λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο αύξηση του λίπους στην κοιλιά και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση του στήθους και λιποειδείς εναποθέσεις στο πίσω μέρος του λαιμού (βοοειδής αυχένas). Η αιτία και η μακροχρόνια επίδραση στην υγεία αυτών των καταστάσεων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος.

Συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένο γαλακτικό οξύ και σάκχαρο στο αίμα, υπερλιπιδαιμία (αυξημένα λίπη στο αίμα) και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες (περισσότερο από 1 σε κάθε 100 ασθενείς που έκαναν θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν είναι: κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, στομαχικά άλγη, διάρροια, πυρετός, εξάνθημα (ερυθρότητα, βλατίδες ή κνησμός), αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων, πόνοι στις αρθρώσεις, μυϊκά άλγη και άλλες μυϊκές διαταραχές, ζάλη, βήχας, ρινικά συμπτώματα, αίσθημα κόπωσης, αϋπνία, τριχόπτωση, αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων) και ουδετεροπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων). Εάν ο αριθμός των

ερυθρών αιμοσφαιρίων μειωθεί, ενδέχεται να εμφανισθεί αίσθημα κόπωσης ή δύσπνοια και η ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων καθιστά τον οργανισμό επιρρεπή σε λοιμώξεις.

Όχι συχνές (μεταξύ 1 στους 1000 και 1 στους 100 ασθενείς που έκαναν θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν είναι: μετεωρισμός, δύσπνοια, διάχυτα άλγη και πόνοι και πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος με σημαντικό ρόλο στην πήξη). Εάν έχετε ελαττωμένο αριθμό αιμοπεταλίων μπορεί να εκδηλώσετε ευκολότερα σχηματισμό αιματωμάτων.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές (μεταξύ 1 στους 10.000 και 1 στους 1000 ασθενείς που έκαναν θεραπεία) για τοπική μεταβολή της χροιάς στο εσωτερικό της στοματικής κοιλότητας, επιγαστρικό καύσος, πόνος στο στήθος (που πιθανώς δείχνει μία νόσο του μυοκαρδίου που καλείται μυοκαρδιοπάθεια), αποσύνθεσης μυϊκών ιστών, ηπατικές διαταραχές, όπως διόγκωση του ήπατος, λιπώδης εκφύλιση, και φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), φλεγμονή του παγκρέατος, μεταβολές της χροιάς των νυχιών και του δέρματος, εφίδρωση, γριπώδης συνδρομή, υπνηλία, συχνουρία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, θωρακικά άλγη, ρίγη, απώλεια όρεξης, μεταβολή της γεύσης, νυγμώδης αίσθηση στα άκρα, σπασμοί, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, κατάθλιψη και αίσθημα άγχους, αύξηση γαλακτικού οξέος στο σώμα γνωστή ως γαλακτική οξέωση (βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

Αν και πολλές από τις παρενέργειες αυτές έχουν παρατηρηθεί τόσο με λαμβιβουδίνη όσο και με ζιδοβουδίνη όταν λαμβάνονται χωριστά, ορισμένες είναι πιθανό να αφορούν κυρίως το ένα από τα δύο φάρμακα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει την διακοπή της αγωγής με Combivir και την χορήγηση λαμβιβουδίνης και ζιδοβουδίνης χωριστά. Αυτό θα επιτρέψει την προσαρμογή της δοσολογίας ή και την διακοπή του ενός από τα δύο φάρμακα με σκοπό να αντιμετωπισθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Να ενημερώνετε πάντοτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται ενώ παίρνετε το Combivir ακόμα κι αν δεν αναφέρονται σε αυτό το φυλλάδιο.

5. ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ COMBIVIR

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Export Ltd. Eesti filiaal
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
gqq41253@glaxowellcome.co.uk

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις: