

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película ranhurados, brancos a esbranquiçados, oblongos, gravados com “GXFC3” em ambas as faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Combivir está indicado na terapêutica de associação antirretroviral para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infeção VIH.

Combivir pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para assegurar a administração integral da dose, o(s) comprimido(s) devem preferencialmente ser tomados inteiros. Para doentes que sejam incapazes de engolir comprimidos, os comprimidos podem ser esmagados e adicionados a uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos, devendo a totalidade dessa mistura ser consumida imediatamente (ver secção 5.2).

Adultos e adolescentes com pelo menos 30 kg: a dose recomendada de Combivir é de um comprimido revestido por película, duas vezes por dia.

Crianças com peso entre 21 kg e 30 kg: a dose oral recomendada de Combivir é metade do comprimido ranhurado pela manhã e um comprimido inteiro ao final da tarde.

Crianças com peso entre 14 kg a 21 kg: a dose oral recomendada de Combivir é metade do comprimido ranhurado duas vezes por dia.

O regime posológico para doentes pediátricos com peso entre 14-30 kg é baseado principalmente num modelo farmacocinético e suportado por dados obtidos em estudos clínicos utilizando os componentes lamivudina e zidovudina individualmente. Pode ocorrer uma sobre-exposição farmacocinética à zidovudina, assim é recomendada monitorização de segurança próxima nestes doentes. Se ocorrer intolerância gastrointestinal em doentes com peso entre 21-30 kg, poderá ser aplicado um esquema posológico alternativo com metade do comprimido três vezes por dia com vista a aumentar a tolerabilidade.

Os comprimidos Combivir não devem ser usados em crianças com peso inferior a 14 kg, uma vez que as doses não podem ser adequadamente ajustadas ao peso da criança. Nestes doentes, a lamivudina e a zidovudina devem ser tomadas como formulações separadas de acordo com as indicações do médico para este medicamento. Para estes doentes e para doentes, que não consigam engolir comprimidos, estão disponíveis soluções orais de lamivudina e zidovudina.

Em situações em que é necessário descontinuar a terapêutica com uma das substâncias ativas de Combivir, ou reduzir a dose estão disponíveis preparações separadas de lamivudina e zidovudina em comprimidos/cápsulas e solução oral.

Compromisso renal: as concentrações de lamivudina e zidovudina estão aumentadas em doentes com insuficiência renal, devido à diminuição da depuração. Assim, como poderá ser necessário ajuste da dose destas substâncias, recomenda-se a administração de formulações separadas de lamivudina e de zidovudina, em doentes com função renal diminuída (depuração da creatinina \leq 50 ml/min). O médico deverá recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

Compromisso hepático: a limitada informação disponível, obtida em doentes com cirrose, sugere que pode ocorrer acumulação da zidovudina em doentes com insuficiência hepática, devido a diminuição da glucoronidação. Os dados obtidos em doentes com insuficiência hepática moderada a grave mostram que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente afetada pela disfunção hepática. No entanto, como poderão ser necessários ajustes da dose de zidovudina, recomenda-se a administração de formulações separadas de lamivudina e zidovudina, em doentes com insuficiência hepática grave. O médico deverá recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

Ajuste da dose em doentes com reações hematológicas adversas: poderá ser necessário ajuste da dose de zidovudina se o nível de hemoglobina descer para valores inferiores a 9 g/dl ou 5,59 mmol/l ou se o número de neutrófilos descer para valores inferiores a $1,0 \times 10^9/l$, (ver secções 4.3 e 4.4). Como não é possível ajustar a dose de Combivir, devem utilizar-se formulações separadas de lamivudina e de zidovudina. O médico deverá recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

Posologia nos idosos: não existem dados específicos, no entanto, recomenda-se precaução especial neste grupo etário, devido às alterações relacionadas com a idade, tais como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A zidovudina está contraindicada em doentes com número de neutrófilos anormalmente baixo ($< 0,75 \times 10^9/l$) ou níveis de hemoglobina anormalmente baixos ($< 7,5$ g/dl ou 4,65 mmol/l), pelo que Combivir está contraindicado nestes doentes (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Incluem-se nesta secção as advertências e precauções especiais relevantes para lamivudina e zidovudina separadamente. Não existem advertências e precauções adicionais relevantes para a associação Combivir.

Recomenda-se a administração de formulações separadas de lamivudina e de zidovudina nos

casos em que é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2). Nestes casos, o médico deverá recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

O uso concomitante de estavudina com zidovudina deve ser evitado (ver secção 4.5).

Infeções oportunistas: Os doentes sob tratamento com Combivir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações relacionadas com a infeção VIH. Devem por isso manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento da infeção VIH.

Transmissão do VIH: Os doentes devem ser alertados de que a terapêutica antirretrovírica corrente, incluindo Combivir, não demonstrou prevenir o risco de transmissão do VIH a outros, por contacto sexual ou contaminação com sangue. Devem continuar a tomar as precauções adequadas.

Reações adversas hematológicas: nos doentes sob tratamento com zidovudina pode ocorrer anemia, neutropenia e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia). Estas reações observaram-se mais frequentemente com as doses mais elevadas (1200-1500 mg por dia) e nos doentes com compromisso prévio da medula óssea no início do tratamento, particularmente com infeção VIH avançada. Portanto, os parâmetros hematológicos devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.3) em doentes a tomar Combivir. Estes efeitos hematológicos não são usualmente observados antes de quatro a seis semanas de tratamento. Nos doentes com infeção VIH avançada sintomática, recomenda-se geralmente a realização de análises sanguíneas, no mínimo, de duas em duas semanas, durante os primeiros três meses de terapêutica e mensalmente, findo este período.

Em doentes com infeção VIH precoce, as reações hematológicas adversas são pouco frequentes. As análises sanguíneas poderão ser efetuadas com menos frequência, por exemplo mensalmente, ou de 3 em 3 meses, dependendo do estado geral do doente. Também pode ser necessário o ajuste da dose de zidovudina, caso ocorra anemia grave ou mielodepressão, durante o tratamento com Combivir, ou em doentes com compromisso pré-existente da medula óssea, por exemplo hemoglobina <9 g/dl (5,9 mmol/l) ou número de neutrófilos $<1,0 \times 10^9$ /l (ver secção 4.2). Como não é possível ajustar a dose de Combivir, devem utilizar-se formulações separadas de zidovudina e de lamivudina. O médico deverá recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

Pancreatite: ocorreram raramente casos de pancreatite em doentes tratados com lamivudina e zidovudina. No entanto, não está esclarecido se estes casos foram devidos ao tratamento com antirretrovíricos ou à infeção VIH subjacente. O tratamento com Combivir deve ser suspenso imediatamente se surgirem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite.

Acidose láctica: foram notificados casos de acidose láctica geralmente associados a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de análogos de nucleósidos. Os sintomas precoces (hiperlactatemia sintomática) incluem: sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar não específico, perdas de peso e apetite, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora).

A acidose láctica conduz a uma elevada taxa de mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal.

Geralmente a acidose láctica ocorreu poucos a vários meses após início do tratamento.

O tratamento com análogos de nucleósidos deve ser descontinuado caso ocorra hiperlactatemia sintomática e acidose láctica/metabólica, hepatomegalia progressiva ou um aumento rápido dos

níveis de transaminases.

Deve tomar-se precaução especial na administração de análogos de nucleósidos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo administração de alguns fármacos e álcool). Os doentes coinfectados com hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um grupo especial de risco.

Devem ser seguidos cuidadosamente os doentes de maior risco.

Disfunção mitocondrial: Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afeções hematológicas (anemia, neutropenia), transtornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se até ao momento se as afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais ou sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais atuais quanto à utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Lipodistrofia: A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IPs), a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como a idade avançada, e com fatores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Síndrome de Reativação Imunológica: Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (antigamente conhecido por *Pneumocystis carinii pneumonia*). Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Doença hepática: Caso a lamivudina esteja a ser utilizada concomitantemente para o tratamento do VIH e VHB, está disponível informação adicional sobre a utilização da lamivudina no tratamento da hepatite B no RCM de Zeffix.

A segurança e a eficácia da zidovudina não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática significativa subjacente.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica concomitante antivírica para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

Caso Combivir seja descontinuado em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB durante 4 meses, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica, e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar nestes doentes um agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Doentes coinfectados com o vírus da hepatite C: O uso concomitante de ribavirina com zidovudina não está recomendado devido a um aumento de risco de anemia (ver secção 4.5).

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Combivir não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina ou com medicamentos que contenham emtricitabina.

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combivir contém lamivudina e zidovudina, pelo que, quaisquer interações identificadas com estes fármacos individualmente são relevantes para o Combivir. Os ensaios clínicos demonstraram que não existem interações clinicamente significativas entre a lamivudina e a zidovudina.

A zidovudina é principalmente metabolizada pelas enzimas UGT; a administração concomitante de indutores ou inibidores das enzimas UGT pode alterar a exposição à zidovudina. A lamivudina é depurada ao nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através de transportadores catiónicos orgânicos (OCTs); a administração concomitante de lamivudina com inibidores OCT ou fármacos nefrotóxicos pode aumentar a exposição à lamivudina.

A lamivudina e a zidovudina não são significativamente metabolizadas pelas enzimas do citocromo P₄₅₀ (tais como CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) nem inibem ou induzem este sistema enzimático. Assim, o potencial para interações com antirretrovirais inibidores da protease, não nucleosídeos e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas P₄₅₀ é baixo.

Foram realizados estudos de interação apenas em adultos. A lista abaixo não deve ser considerada exaustiva mas é representativa das classes estudadas.

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS		
Didanosina/Lamivudina	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Didanosina /Zidovudina	Interação não estudada.	
Estavudina/Lamivudina	Interação não estudada.	Combinação não recomendada.
Estavudina /Zidovudina	Antagonismo in vitro da atividade anti-VIH entre a estavudina e a zidovudina pode resultar em eficácia reduzida de ambos os fármacos.	
MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS		
Atovaquona/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico.
Atovaquone/Zidovudina (750 mg duas vezes dia com alimentos/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquona AUC ↔	
Claritromicina/Lamivudina	Interação não estudada.	Administração separada de Combivir e claritromicina por pelo menos 2horas.
Claritromicina/Zidovudina (500 mg duas vezes dia /100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez dia por 5 dias/300 mg dose única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inibição do transportador catiónico orgânico)	Não é necessário ajuste de dose de Combivir, exceto se o doente tiver compromisso renal (Ver Secção 4.2). Quando a administração concomitante com cotrimoxazol é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. Doses elevadas de trimetoprim/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia a <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e da toxoplasmose não foram estudadas e devem ser evitadas.
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interação não estudada.	
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Fluconazol/Zidovudina (400 mg uma vez dia/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑74% (inibição da UGT)	
ANTIBACILARES		
Rifampicina/Lamivudina	Interação não estudada.	Informação insuficiente para

Rifampicina/Zidovudina (600 mg uma vez dia/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↓48% (indução da UGT)	recomendar ajuste de dose.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Lamivudina	Interação não estudada.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Fenobarbital/Zidovudina	Interação não estudada. Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de zidovudina através da indução da UGT.	
Fenitoína/Lamivudina	Interação não estudada.	Monitorizar as concentrações de fenitoína.
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valpróico/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Ácido valpróico/Zidovudina (250 mg ou 500 mg três vezes dia/100 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑80% (inibição da UGT)	
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H1 DA HISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa. A ranitidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	Não é necessário ajuste de dose.
Ranitidina/Zidovudina	Interação não estudada.	
Cimetidina/Lamivudina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa. A cimetidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina/Zidovudina	Interação não estudada.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada. <i>In vitro</i> , a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina.	Assim, não é recomendado o uso concomitante de lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).
OPIOÍDES		
Metadona/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação

Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg uma vez dia/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8). Improvável ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser necessária nova titulação da metadona.
URICOSÚRICOS		
Probenecida/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Probenecida/Zidovudina (500 mg quatro vezes dia/2mg/kg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑106% (inibição da UGT)	

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓=diminuição; ↔= nenhuma alteração significativa; AUC=area sob a concentração versus curva de tempo; C_{max}=concentração máxima observada; CL/F=depurção oral aparente

Foi reportada exacerbação da anemia devida à ribavirina quando a zidovudina é parte do regime utilizado para tratar o VIH, embora o mecanismo exato permaneça por esclarecer. O uso concomitante de ribavirina com zidovudina não é recomendado devido a um risco aumentado de anemia (ver secção 4.4).

Deve ser considerada a substituição da zidovudina num regime de terapêutica antirretroviral combinada se este já estiver estabelecido. Isto será particularmente importante em doentes com história conhecida de anemia induzida pela zidovudina.

O tratamento concomitante, especialmente terapêutica aguda, com medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou mielossuppressores (e.x. pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferão, vincristina, vinblastina e doxorubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina. Se for necessária terapêutica concomitante com Combivir e qualquer um destes medicamentos então deve ser tida atenção adicional em monitorizar a função renal e os parâmetros hematológicos e, se necessário, a dose de um ou mais dos agentes deve ser reduzida. Dados limitados de ensaios clínicos não indicam um risco significativamente aumentado de reações adversas à zidovudina com cotrimoxazol (ver acima informação de interação relativa à lamivudina e cotrimoxazol), aerossol de pentamidina, pirimetamina e aciclovir em doses utilizadas em profilaxia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, devem ser tidos em conta os dados animais assim como a experiência clínica em mulheres grávidas ao decidir-se utilizar agentes antirretrovirais para o tratamento da infeção por VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido. No caso em questão, a utilização de zidovudina na mulher grávida, com tratamento subsequente dos seus recém-nascidos, demonstrou reduzir a taxa de transmissão materno-fetal do VIH. Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas a tomar lamivudina ou zidovudina indica não malformações por toxicidade (mais de 3000

resultados de exposição do primeiro trimestre cada, dos quais mais de 2000 resultados envolveram exposição a ambas lamivudina e zidovudina). Com base na grande quantidade de dados mencionada, o risco de malformações é improvável no ser humano.

As substâncias ativas de Combivir podem inibir a replicação do ADN celular e a zidovudina demonstrou ser um carcinógeno transplacentário num estudo animal (ver secção 5.3). Desconhece-se o significado clínico destas observações.

Para doentes coinfectadas com hepatite que estejam a ser tratadas com medicamentos contendo lamivudina tais como o Combivir e que subsequentemente fiquem grávidas, deve ser considerada a possibilidade de recorrência da hepatite após descontinuação da lamivudina.

Disfunção mitocondrial: foi demonstrado in vitro e in vivo que análogos nucleosídeos e nucleotídeos causam um grau variável de dano mitocondrial. Têm existido relatos de disfunção mitocondrial em lactentes VIH-negativos expostos a análogos nucleosídeos in utero e/ou no pós-natal (ver secção 4.4).

Amamentação

Ambas lamivudina e zidovudina são excretadas no leite materno em concentrações semelhantes às detetadas no soro. Regra geral, recomenda-se que as mães infetadas pelo VIH não amamentem os seus filhos sob qualquer circunstância, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Nem a zidovudina nem a lamivudina mostraram evidência de diminuição da fertilidade em estudos em ratos machos e fêmeas. Não existem dados sobre a sua afetação na fertilidade feminina humana. Nos homens, a zidovudina não mostrou afetar o número, a morfologia ou a motilidade dos espermatozoides.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram notificadas reações adversas durante o tratamento da infeção VIH com lamivudina e zidovudina, em separado ou em associação. Para muitos destes efeitos não é claro se estão relacionados com lamivudina, zidovudina ou com a grande variedade de medicamentos utilizados no tratamento da infeção VIH, ou se são o resultado do processo da doença subjacente.

Como Combivir contém lamivudina e zidovudina, pode esperar-se o tipo e gravidade das reações adversas associadas a cada um dos dois compostos isoladamente. Não há evidência de toxicidade adicional após administração concomitante dos dois compostos.

Foram notificados casos de acidose láctica, por vezes fatais, normalmente associada com hepatomegalia grave e esteatose hepática, com a utilização de análogos de nucleósido (ver secção 4.4).

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.(ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Lamivudina:

As reações adversas consideradas no mínimo comnexo de causalidade possível com o tratamento estão listados abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e Muito raros ($< 1/10000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Neutropenia e anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia

Muito raros: Aplasia pura a células vermelhas

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias, insónias

Muito raros: Neuropatia periférica (ou parestesia)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Tosse, sintomas nasais

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, vômitos, dor abdominal ou cólicas, diarreia

Raros: Pancreatite, aumento da amilase sérica

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: Aumento transitório das enzimas hepáticas (AST, ALT)

Raros: Hepatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Erupções cutâneas, alopecia

Raros: Angioedema

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Artralgia, alterações musculares

Raros: Rabdomiólise

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga, mal-estar geral, febre

Zidovudina:

O perfil de reações adversas parece ser semelhante em adultos e adolescentes. As reações adversas mais graves incluem anemia (a qual pode requerer transfusão), neutropenia e leucopenia, as quais ocorrem mais frequentemente com doses elevadas (1200-1500 mg por dia) e em doentes com infecção VIH avançada (especialmente quando a reserva da medula óssea é pobre antes do tratamento) e especialmente em doentes com valores de CD4 inferiores a 100/mm³ (ver secção 4.4).

A incidência de neutropenia foi também aumentada nos doentes cujo número de neutrófilos, níveis de hemoglobina e níveis séricos de vitamina B₁₂ eram baixos no início da terapêutica com zidovudina.

As reações adversas consideradas no mínimo com nexo de causalidade possível com o tratamento estão listadas abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) e Muito raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Neutropenia e leucopenia, anemia

Pouco frequentes: Trombocitopenia e pancitopenia (com hipoplasia medular)

Raros: Aplasia pura a células vermelhas

Muito raros: Anemia aplástica

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raros: Acidose láctica na ausência de hipoxemia, anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros: Ansiedade e depressão

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Vertigens

Raros: Insónia, parestesias, sonolência, perda de acuidade mental, convulsões

Cardiopatias

Raros: Cardiomiopatia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Dispneia

Raros: Tosse

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas

Frequentes: Vômitos, dor abdominal e diarreia

Pouco frequentes: Flatulência

Raros: Pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar e dispepsia. Pancreatite

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Aumento sérico das enzimas hepáticas e da bilirrubina

Raros: Distúrbios hepáticos, tais como hepatomegalia grave com esteatose

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Erupções cutâneas e prurido

Raros: Pigmentação da pele e unhas, urticária e sudação

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Mialgia

Pouco frequentes: Miopatia

Doenças renais e urinárias

Raros: Frequência urinária

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Raros: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Mal-estar geral

Pouco frequentes: Febre, dor generalizada e astenia

Raros: Calafrios, dor no peito e síndrome tipo *influenza*

A informação proveniente de ensaios controlados por placebo e de ensaios abertos, sugere que a incidência de náuseas e outros efeitos adversos frequentemente notificados, diminui consistentemente durante as primeiras semanas de terapêutica com zidovudina.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com Combivir é limitada. Além dos efeitos adversos já referidos, não foram identificados sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com zidovudina ou lamivudina. Não ocorreram mortes e todos os doentes recuperaram.

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8) e deve aplicar-se o tratamento de suporte padrão, conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua pode ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter um efeito limitado na eliminação da zidovudina, mas aumentam a eliminação do metabolito glucuronido. Para mais pormenores, o médico deverá recorrer à informação de prescrição individual da lamivudina e da zidovudina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para o tratamento de infeções por VIH, combinações, código ATC: J05AR01

A lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleósido com atividade contra o VIH. Adicionalmente, a lamivudina é ativa contra o vírus da hepatite B (VHB). Ambas são metabolizadas intracelularmente com formação de compostos ativos, lamivudina 5'- trifosfato (TP) e zidovudina 5'- TP respetivamente. O seu principal mecanismo de ação é como terminadores de cadeia resultante da transcrição reversa vírica. As suas formas trifosfatadas têm uma atividade inibidora seletiva da replicação *in vitro* do VIH-1 e do VIH-2, sendo também ativas contra estirpes de VIH de isolados clínicos resistentes à zidovudina. A lamivudina em combinação com a zidovudina mostra atividade de sinergismo anti-VIH contra estirpes de isolados clínicos em cultura celular.

A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com desenvolvimento de uma alteração do amino-ácido M184V, próximo do sítio ativo da transcriptase reversa vírica (RT). Esta variante

surge quer *in vitro* quer em doentes com infeção VIH-1 tratados com terapêutica antirretrovírica contendo lamivudina. Os mutantes M184V mostram suscetibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram capacidade replicativa vírica diminuída *in vitro*. Os estudos *in vitro* indicam que os isolados de estirpes virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a esta quando adquirem simultaneamente resistência à lamivudina. A relevância clínica destes resultados permanece pouco definida.

Os dados *in vitro*, têm a tendência de sugerir que a continuação da lamivudina no regime antirretroviral, apesar do desenvolvimento de M184V, pode originar atividade antirretroviral residual (provavelmente através de compromisso da replicação viral). A relevância clínica destes dados não foi estabelecida. De facto, os dados clínicos disponíveis são muito limitados e impedem quaisquer conclusões fiáveis neste campo. De qualquer forma, deve ser sempre preferida a iniciação de NRTIs suscetíveis, à manutenção da terapêutica com lamivudina. Assim, a manutenção da terapêutica com lamivudina, apesar da emergência da mutação M184V, apenas deve ser considerada em casos onde não estão disponíveis outros NRTIs ativos.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa M184V é limitada aos compostos antirretrovíricos da classe dos nucleósidos inibidores. A zidovudina e a estavudina mantêm a sua atividade antirretrovírica contra o VIH-1 resistente à lamivudina. As viroses com mutação única M184V permanecem sensíveis ao abacavir. O mutante com transcriptase reversa M184V mostra uma diminuição de suscetibilidade, <4 vezes, às didanosina. O significado clínico deste acontecimento é desconhecido. Os testes de suscetibilidade *in vitro* não têm sido padronizados e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

A lamivudina mostrou ser pouco citotóxica para os linfócitos periféricos, para as linhas celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos-macrófagos, e para uma variedade de progenitores celulares na medula óssea *in vitro*. A resistência aos análogos de timidina (como a zidovudina), está bem caracterizada e é conferida por acumulação sucessiva de até 6 mutações específicas na VIH-RT, codões 41, 67, 70, 210, 215 e 219. Os vírus adquirem resistência fenotípica aos análogos da timidina através da combinação de mutações nos codões 41 e 215 ou por acumulação de pelo menos 4 ou 6 mutações. Estas mutações isoladas contra análogos de timidina não causam elevada resistência cruzada para nenhum dos outros nucleósidos, permitindo assim o uso subsequente de qualquer dos outros inibidores aprovados da RT.

Dois padrões de mutações de multiresistência a medicamentos, o primeiro caracterizado por mutações na VIH-RT, codões 62, 75, 77, 116 e 151 e o segundo envolvendo uma mutação T69S e uma inserção de 6 pares de bases na mesma posição, resultam numa resistência fenotípica ao AZT, assim como a outros NRTIs aprovados. Qualquer destes padrões de mutações de multiresistência a nucleósidos limita severamente as opções terapêuticas futuras.

Experiência clínica:

Os ensaios clínicos com lamivudina associada a zidovudina têm mostrado reduzir a carga vírica VIH-1 e aumentar o número de células CD4. Os parâmetros de avaliação clínica indicam que a lamivudina em associação com a zidovudina resulta numa redução significativa do risco de progressão da doença e mortalidade.

A lamivudina e a zidovudina têm sido amplamente utilizadas como componentes da terapêutica de associação antirretrovírica com outros compostos antirretrovíricos da mesma classe (NRTIs) ou diferentes classes (PIs, inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa).

A terapêutica antirretrovírica múltipla contendo lamivudina tem mostrado ser efetiva nos doentes sem tratamento prévio antirretrovírico, assim como em doentes apresentando viroses contendo a mutação M184V.

Os estudos clínicos evidenciam que a lamivudina associada à zidovudina retarda o aparecimento de isolados resistentes à zidovudina em indivíduos sem terapêutica antirretrovírica prévia. Em indivíduos tratados com lamivudina e zidovudina com ou sem terapêuticas concomitantes antirretrovíricas adicionais e que já apresentam o vírus mutante M184V também se verifica um atraso no aparecimento das mutações que conferem resistência à zidovudina e stavudina (Mutações Análogas à Timidina; MATs).

A relação entre a suscetibilidade *in vitro* do VIH à lamivudina e a resposta clínica à terapêutica contendo lamivudina permanece em estudo.

A lamivudina na dosagem de 100 mg uma vez por dia mostrou igualmente ser efetiva para o tratamento de doentes adultos com infeção crónica VHB (para mais detalhes sobre os ensaios clínicos, ver o resumo das características do medicamento de Zeffix). Contudo, para o tratamento da infeção VIH apenas 300 mg por dia de lamivudina (em associação com outros compostos antirretrovíricos) mostraram ser eficazes.

A lamivudina não tem sido especialmente estudada em doentes coinfectados VIH e VHB.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade oral da lamivudina em adultos varia normalmente entre 80-85 % e a da zidovudina entre 60-70 %.

Num estudo de bioequivalência, Combivir foi comparado com comprimidos de lamivudina 150 mg e de zidovudina 300 mg, administrados conjuntamente. Foi também estudado o efeito dos alimentos na velocidade e grau de absorção. Combivir mostrou ser bioequivalente a lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg, tomados como comprimidos separados, quando administrados a indivíduos em jejum.

Após administração de dose única de Combivir a voluntários saudáveis, a média (CV) dos valores de C_{max} da lamivudina e da zidovudina foram de 1,6 µg/ml (32 %) e 2,0 µg/ml (40 %), respetivamente e os valores correspondentes da AUC foram 6,1 µg.h/ml (20 %) e 2,4 µg.h/ml (29 %), respetivamente. A mediana (intervalo) dos valores de t_{max} da lamivudina e da zidovudina foi 0,75 (0,50-2,00) horas e 0,50 (0,25-2,00) horas, respetivamente. O grau de absorção da lamivudina e da zidovudina (AUC_{∞}) e estimativas do tempo de semivida após administração de Combivir com alimentos, foram similares comparativamente a indivíduos em jejum, embora as velocidades de absorção (C_{max} , t_{max}) fossem inferiores. Com base nestes dados, Combivir pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não se espera que a administração de comprimidos esmagados com uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos afete a sua qualidade farmacêutica e, conseqüentemente, não se espera que altere o seu efeito clínico. Esta conclusão é baseada nos dados físico-químicos e farmacocinéticos, assumindo-se que o doente esmaga e transfere 100% do comprimido e que o ingere imediatamente.

Distribuição

Estudos efetuados com lamivudina e zidovudina por administração intravenosa, mostraram que o volume de distribuição aparente médio é 1,3 e 1,6 l/kg, respetivamente. A lamivudina exhibe uma farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e apresenta baixa ligação à principal proteína plasmática, albumina (< 36 % à albumina sérica *in vitro*). A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é de 34 % a 38 %. Não se antecipam interações com

Combivir envolvendo deslocação dos sítios de ligação.

Alguns dados mostram que a lamivudina e a zidovudina penetram no Sistema Nervoso Central (SNC) e atingem o líquido cefalorraquidiano (LCR). A média das razões LCR/concentração sérica da lamivudina e da zidovudina, 2-4 horas após administração oral, foram aproximadamente 0,12 e 0,5, respetivamente. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica.

Biotransformação

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada inalterada, por excreção renal. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao reduzido grau de metabolismo hepático (5-10 %) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

O 5'-glucuronido da zidovudina é o metabolito principal no plasma e na urina, representando aproximadamente 50-80 % da dose administrada e eliminada por excreção renal. A 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT) foi identificada como sendo um metabolito da zidovudina, após administração intravenosa.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação observada para a lamivudina é 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70 %) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Estudos em doentes com insuficiência renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessária redução da dose em doentes com depuração da creatinina \leq 50 ml/min (ver secção 4.2.).

Com base em estudos com zidovudina administrada por via intravenosa, o tempo de semivida plasmática terminal médio foi 1,1 horas e a depuração sistémica média 1,6 l/h/kg. Estima-se que a depuração renal da zidovudina seja de 0,34 l/h/kg, indicando filtração glomerular e secreção tubular renal ativa. As concentrações de zidovudina estão aumentadas em doentes com insuficiência renal avançada.

Farmacocinética na criança: Em crianças com idade superior a 5-6 meses, o perfil farmacocinético da zidovudina é semelhante ao dos adultos. Zidovudina é bem absorvida a partir do intestino e em todos regimes posológicos estudados em adultos e crianças, a biodisponibilidade foi de 60-74 % com uma média de 65 %. Os níveis de $C_{ss_{max}}$ foram de 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) após uma dose de 120 mg de zidovudina (em solução)/m² área de superfície corporal e 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) em 180 mg/m² área de superfície corporal. Doses de 180 mg/m² quatro vezes por dia em crianças originaram uma exposição sistémica semelhante (AUC 24 horas 40,0 h μ M ou 10,7 h μ g/ml) às doses de 200 mg seis vezes por dia em adultos (40,7 h μ M ou 10,9 h μ g/ml).

Em seis crianças infetadas com VIH com idades entre 2 a 13 anos, a farmacocinética plasmática da zidovudina foi avaliada enquanto os doentes recebiam 120 mg/m² de zidovudina três vezes por dia e novamente após troca para 180 mg/m² duas vezes por dia. A exposição sistémica (AUC diária e C_{max}) no plasma do regime de duas vezes por dia foi equivalente à obtida com a mesma dose diária total administrada em três doses divididas [Bergshoeff, 2004].

No geral, a farmacocinética da lamivudina nos doentes pediátricos é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55-65 %) foi reduzida nos doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade. Adicionalmente, os valores da depuração sistémica foram superiores nos doentes pediátricos mais novos e diminuíram com a idade, aproximando-

se dos valores dos adultos por volta dos 12 anos de idade. Devido a estas diferenças, a dose recomendada para a lamivudina em crianças (com idade superior a três meses e peso inferior a 30 kg) é de 4 mg/kg duas vezes por dia. Esta dose irá atingir uma AUC₀₋₁₂ média aproximadamente na ordem dos 3800 a 5300 ng.h/ml. Dados recentes indicam que a exposição em crianças com < 6 anos de idade pode ser reduzida em cerca de 30 % comparativamente com outros grupos etários. Dados adicionais relativamente a este assunto são atualmente aguardados. Presentemente, os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz neste grupo etário

Farmacocinética na gravidez: a farmacocinética de lamivudina e zidovudina foi semelhante à de mulheres não grávidas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos clínicos relevantes da lamivudina e zidovudina em associação são anemia, neutropenia e leucopenia.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Nem a lamivudina nem a zidovudina são mutagénicas em testes bacterianos no entanto, em coerência com muitos análogos de nucleósido, inibem a replicação do ADN celular em testes de células de mamíferos *in vitro*, tais como o ensaio do linfoma no ratinho.

A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos *in vivo* em doses que originaram concentrações plasmáticas até 40-50 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos. A zidovudina demonstrou efeitos clastogénicos num teste de formação de micronúcleos no ratinho, após administração oral reiterada. Observou-se também, que os linfócitos do sangue periférico de doentes com SIDA sob tratamento com zidovudina continham um maior número de fragmentações cromossómicas.

Foi demonstrado num estudo piloto que a zidovudina é incorporada no ADN nuclear do leucócito do adulto, incluindo na mulher grávida tomando zidovudina para tratamento da infeção VIH-1, ou para a prevenção da transmissão vírica de mãe para filho. A zidovudina foi também incorporada no ADN dos leucócitos da criança a partir do sangue do cordão de mães tratadas com zidovudina. Um estudo genotóxico transplacentário conduzido em macacos comparou a zidovudina isoladamente com a associação zidovudina e lamivudina, em níveis de exposições equivalentes à humana. Este estudo demonstrou que fetos expostos *in utero* à associação retiveram um maior nível de incorporação do análogo do nucleósido no ADN em múltiplos órgãos fetais e demonstrou evidência de um maior encurtamento do telómero do que nos expostos à zidovudina isolada. Desconhece-se o significado clínico destes resultados.

Não foi estudado o potencial carcinogénico da associação de lamivudina e zidovudina.

Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e ratinho, a lamivudina por via oral não demonstrou qualquer potencial carcinogénico.

Em estudos de carcinogenicidade após administração oral no ratinho e no rato fêmea, a zidovudina induziu o aparecimento tardio de tumores do epitélio vaginal. Num estudo subsequente de carcinogenicidade intravaginal, confirmou-se que os tumores observados resultaram da exposição local prolongada do epitélio vaginal dos roedores a concentrações elevadas de zidovudina excretada na urina, sob a forma não metabolizada. Não foram observados outros tumores relacionados com zidovudina em ambas as espécies, em qualquer dos sexos.

Adicionalmente, foram realizados dois estudos de carcinogenicidade transplacentar no ratinho

fêmea. Num dos estudos, efetuado pelo US National Cancer Institute, foram administradas doses máximas toleradas de zidovudina a ratinhas grávidas, do 12º ao 18º dia de gestação. Um ano após o nascimento, observou-se um aumento na incidência de tumores a nível pulmonar, hepático e aparelho reprodutor feminino na ninhada que tinha sido exposta à dose mais elevada (420 mg/kg de peso corporal).

No outro estudo, a zidovudina foi administrada em doses até 40 mg/kg durante 24 meses, com início na fase pré-natal, ao 10º dia de gestação. As ocorrências relacionadas com o tratamento limitaram-se a tumores do epitélio vaginal de aparecimento tardio, com incidência e tempo de aparecimento semelhantes aos obtidos no estudo padrão de carcinogenicidade oral acima referido. Portanto, neste segundo estudo não foi observada evidência de que zidovudina possa atuar como um agente carcinogénico transplacentar.

Pode concluir-se que, enquanto a incidência de tumores no primeiro estudo de carcinogenicidade transplacentar representa um risco hipotético, estes resultados deverão ser equacionados relativamente ao comprovado benefício terapêutico.

Enquanto se desconhece a relevância clínica destas observações, os dados sugerem que um risco carcinogénico para o ser humano é compensado pelo potencial benefício clínico.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a lamivudina demonstrou causar um aumento de mortes embrionárias precoces no coelho a exposições sistémicas relativamente baixas, comparáveis às obtidas no ser humano; este efeito não se observou no rato, mesmo a exposição sistémica muito elevada. A zidovudina teve um efeito semelhante em ambas as espécies, mas somente a exposições sistémicas muito elevadas. A lamivudina não foi teratogénica nos estudos no animal. Quando administrada a ratos durante a organogénese, em doses tóxicas maternas, a zidovudina induziu um aumento da incidência de malformações, não tendo sido observada evidência de anomalias fetais em doses mais baixas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (E460)
carboximetilamido sódico
dióxido de sílica coloidal
estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E464)
dióxido de titânio (E171)
macrogol 400
polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartonagens seladas, contendo blisters de cloreto de polivinilo opaco/alumínio ou frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho resistente à abertura por crianças. Cada embalagem contém 60 comprimidos revestidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13 de fevereiro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/YYYY

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Glaxo Operations U.K Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire, SG12 0DJ
Reino Unido

ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina/zidovudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém
lamivudina 150 mg
zidovudina 300 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película
Comprimido ranhurado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/058/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

combivir

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina/zidovudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém
lamivudina 150 mg
zidovudina 300 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película
Comprimido ranhurado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/058/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DOS BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina/zidovudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém
150 mg de lamivudina
300 mg de zidovudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película
Comprimido ranhurado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/058/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

combivir

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina/zidovudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare UK Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película *lamivudina/zidovudina*

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Combivir e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Combivir
3. Como tomar Combivir
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Combivir
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Combivir e para que é utilizado

Combivir é utilizado para o tratamento da infeção VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) em adultos e crianças.

Combivir contém 2 substâncias ativas usadas para tratar a infeção por VIH: lamivudina e zidovudina. Ambas pertencem a um grupo de medicamentos antirretrovirais chamados *análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Combivir não cura completamente a infeção por VIH; reduz a carga viral VIH, mantendo-a a níveis baixos, e aumenta também o número de células CD4. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que representam um papel importante na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

A resposta ao tratamento com Combivir varia entre doentes. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Combivir

Não tome Combivir:

- Se tem **alergia** à lamivudina ou à zidovudina, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem um número de **glóbulos vermelhos muito baixo** (*anemia*) ou **número de glóbulos brancos muito baixo** (*neutropenia*).
Consulte o seu médico se acha que alguma destas condições se aplica a si.

Tome especial cuidado com Combivir

Algumas pessoas que tomam Combivir ou outras combinações terapêuticas para o VIH correm mais riscos de sofrer efeitos secundários. É necessário ter conhecimento destes riscos

acrescidos:

- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B e C (se tem infeção hepatite B não interrompa o tratamento com Combivir sem aconselhamento médico pois a sua infeção pode regressar)
- se sofre de **doença renal (nos rins)**
- se sofre de **obesidade** (especialmente se for mulher)
- se sofre de **diabetes** e usa insulina

Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica. O seu médico irá decidir se as substâncias ativas são adequadas para si. Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Consulte a secção 4 para mais informação.**

Esteja atento aos sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos contra a infeção por VIH desenvolvem outras doenças que podem ser graves. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Combivir.

Leia a informação “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste folheto informativo

Proteger as outras pessoas

Combivir não o impedirá de transmitir a infeção pelo VIH a outras pessoas, através de relações sexuais ou transfusões de sangue. Para proteger as outras pessoas de ficarem infetadas com VIH:

- **Utilize um preservativo** quando tiver relações sexuais orais ou com penetração.
- **Não arrisque transfusões de sangue** – por exemplo, não partilhe agulhas.

Outros medicamentos e Combivir

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas ou outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar nova medicação enquanto estiver a tomar Combivir.

Não tome estes medicamentos com Combivir:

- outros medicamentos contendo lamivudina, para tratar a **infeção por VIH ou a infeção por hepatite B**
- emtricitabina, para tratar a **infeção por VIH**
- **estavudina ou zalcitabina** para tratar a **infeção por VIH**
- **ribavirina** ou injeções de **ganciclovir** para o tratamento de **infeções virais**
- doses elevadas de **cotrimoxazol**, um antibiótico.
- cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**

Avise o seu médico se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Alguns medicamentos podem tornar certos efeitos secundários mais frequentes ou piores.

Estes incluem:

- valproato de sódio para tratar a **epilepsia**
- interferão para tratar **infeções virais**
- pirimetamina para tratar **malária** e outras infeções parasitárias
- dapsona para prevenir a **pneumonia** e tratar infeções da pele
- fluconazol ou flucitosina para tratar **infeções fúngicas** como **cândida**
- pentamidina ou atovaquona para tratar infeções parasíticas como o **PCP**
- anfotericina ou cotrimoxazol para tratar **infeções fúngicas e bacterianas**

- probenecide para tratar a **gota e** doenças semelhantes, ou dado com alguns antibióticos para torná-los mais eficazes
- **metadona** usada como um **substituto de heroína**
- vincristina, vinblastina ou doxorubicina usados para tratar o **cancro**
Avise o seu médico se estiver a tomar algum destes.

Alguns medicamentos interagem com Combivir

Estes incluem:

- **claritromicina**, um antibiótico
Se estiver a tomar claritromicina, tome a sua dose pelo menos 2 horas antes de tomar Combivir
- **fenitoína** para o tratamento da **epilepsia**
Avise o seu médico se estiver a tomar fenitoína. O seu médico poderá necessitar de vigiá-lo enquanto estiver a tomar Combivir.

Gravidez

Se engravidar ou estiver a planear engravidar, tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos adversos e os benefícios e riscos da terapêutica antirretrovírica para si e para a criança.

Combivir e medicamentos semelhantes podem causar efeitos secundários nos bebés em gestação. Se engravidou enquanto estava a tomar Combivir, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar consultas regulares para monitorizar o normal desenvolvimento da criança. Estas consultas poderão incluir análises ao sangue e outros testes de diagnóstico.

Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs (medicamentos semelhantes a Combivir) durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Amamentação

As mulheres que são VIH positivas não devem amamentar porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

Fale com o seu médico imediatamente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Combivir pode provocar tonturas e outros efeitos secundários que o tornam menos alerta.

Não conduza nem utilize máquinas a menos que se sintam bem.

3. Como tomar Combivir

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula os comprimidos de Combivir com água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se não consegue engolir o(s) comprimido(s), pode esmagá-los e adicioná-los a uma pequena quantidade de alimento ou bebida e tomar a totalidade da dose imediatamente.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Combivir ajuda-o a controlar a sua situação, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção por VIH.

Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Combivir sem consultar o seu médico.

Quanto tomar

Adultos e adolescentes com peso de 30 kg ou mais

A dose usual de Combivir é de um comprimido duas vezes por dia.

Cada dose de Combivir deve ser tomada com, aproximadamente, 12 horas de intervalo.

Crianças com peso entre 21 kg e 30 kg

A dose habitual inicial de Combivir é de metade do comprimido pela manhã e um comprimido inteiro ao final da tarde.

Crianças de peso entre 14 kg e 21 kg

A dose habitual inicial de Combivir é metade de um comprimido duas vezes por dia.

Para crianças com peso inferior a 14 kg, a lamivudina e a zidovudina (ingredientes de Combivir) devem ser tomadas em separado.

Se tomar mais Combivir do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiado Combivir informe o seu médico ou farmacêutico ou contactar o serviço de urgência do hospital mais próximo para informações mais detalhadas.

Caso se tenha esquecido de tomar Combivir

Se se esqueceu de tomar uma dose de Combivir, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar a tomar as doses seguintes de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ao tratar a infeção VIH, nem sempre é possível saber se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Combivir, por outros medicamentos que está a tomar simultaneamente ou pela infeção VIH. **Por este motivo, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Para além dos efeitos secundários comunicados abaixo para Combivir, outras situações indesejáveis podem surgir durante a terapêutica combinada contra a infeção por VIH.

➔ É importante que leia a informação mais abaixo nesta secção sob “Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH”.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça,
- sentir-se enjoado (*náusea*)

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- reação de hipersensibilidade
- ficar enjoado (*vomitar*)
- diarreia
- dores de estômago
- perda de apetite
- sentir-se tonto
- cansaço, falta de energia
- febre (temperatura elevada)
- sensação geral de mal estar
- dificuldades em adormecer (*insônia*)
- dor e desconforto muscular
- dor nas articulações
- tosse
- nariz irritado ou com corrimento
- erupção cutânea
- perda de cabelo (*alopecia*)

Efeitos secundários frequentes que podem aparecer em análises ao sangue:

- contagem baixa de glóbulos vermelhos (*anemia*) ou contagem baixa de glóbulos brancos (*neutropenia ou leucopenia*)
- elevações na quantidade de enzimas do fígado
- elevações na quantidade de bilirrubina no sangue (uma substância produzida no fígado) que pode fazer com que a sua pele pareça amarela.

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- sentir falta de ar
- gases (*flatulência*)
- comichão
- fraqueza muscular

Um efeito secundário pouco frequente que pode aparecer em análises ao sangue é:

- uma diminuição do número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*), ou em todos os tipos de células do sangue (*pancitopenia*).

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1000** pessoas:

- reação alérgica grave que provoca inchaço da face, língua ou garganta que podem provocar dificuldades em engolir ou respirar
- alterações do fígado, como icterícia, fígado aumentado ou fígado gordo, inflamação (*hepatite*)
- acidose láctica (*ver a próxima seção “Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH”*)
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- dores no peito; doença do músculo cardíaco (*cardiomiopatia*)
- ataques (convulsões)
- sentir-se deprimido ou ansioso, não ser capaz de se concentrar, sentir tonturas (sensação de andar à roda)
- indigestão, alteração do paladar
- alterações da cor das suas unhas, pele ou da pele do interior da sua boca
- sensação semelhante a gripe – arrepios e suores
- sensação de formigueiro na pele (alfinetes e agulhas)

- sensação de fraqueza nos membros
- degradação do tecido muscular
- dormência
- urinar mais frequentemente
- aumento do peito em homens

Efeitos secundários raros que podem aparecer em análises ao sangue:

- aumento de uma enzima chamada amilase
- falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*).

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10000** pessoas:

Um efeito secundário muito raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos ou brancos (*anemia aplástica*).

Se tiver efeitos secundários

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se algum dos efeitos secundários se agravar, se tornar problemático ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH

Terapêuticas combinadas como o Combivir podem provocar o aparecimento de outras doenças durante o tratamento contra a infeção VIH

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que as infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção enquanto estiver a tomar Combivir:

→ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

A sua forma corporal pode alterar-se

Pessoas a tomar a terapêutica combinada podem notar alterações na forma corporal, devido a alterações da distribuição do tecido adiposo (gordura do corpo):

- Pode haver perda de gordura nas pernas, braços ou face
- Pode haver aumento de gordura na barriga (abdómen) ou no peito ou nos órgãos internos
- Nódulos gordos (por vezes chamado nuca de búfalo) podem aparecer na parte de trás do pescoço

Não se sabe qual a causa destas alterações nem se estas alterações terão efeitos na sua saúde a longo prazo. Se notar alterações na sua forma corporal:

→ **Informe o seu médico.**

A acidose láctica é um efeito secundário raro mas grave

Algumas pessoas a tomar Combivir, ou outros medicamentos semelhantes (NRTIs), desenvolvem um problema chamado acidose láctica, em conjunto com um fígado inflamado.

A acidose láctica é provocada por uma acumulação de ácido láctico no seu corpo. É raro; se acontecer, normalmente desenvolve-se após poucos meses de tratamento. Pode colocar a vida em risco, provocando a falha de órgãos internos.

A acidose láctica é mais provável que se desenvolva em pessoas que têm doença do fígado, ou em pessoas obesas (com grande excesso de peso), especialmente em mulheres.

Os sinais de acidose láctica incluem:

- respiração profunda, rápida e difícil
- sonolência (sentir sono)
- insensibilidade ou fraqueza dos membros
- sentir-se enjoado (náusea), ficar enjoado (vomitar)
- dores de estômago

Durante o seu tratamento o seu médico irá monitorizá-lo para sinais de acidose láctica. Se tiver algum dos sintomas listados acima ou algum outro sintoma que o preocupe:

→ **Vá ao seu médico assim que possível.**

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada osteonecrose. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à diminuição do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso

Os sinais a que deve estar atento incluem:

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade de movimentos

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

Outros efeitos podem aparecer nos testes

A terapêutica combinada para a infeção pelo VIH também pode causar:

- níveis elevados de ácido láctico no sangue
- níveis elevados de açúcar ou gordura no sangue
- resistência à insulina (por isso, se é diabético, terá de alterar a sua dose de insulina para controlar o açúcar no sangue).

5. Como conservar Combivir

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Combivir

As substâncias ativas são lamivudina e zidovudina. Os outros componentes são:

- *Núcleo do comprimido*: celulose microcristalina, carboximetilamido sódico (sem glúten), estearato de magnésio, dióxido de sílica coloidal.
- *Revestimento do comprimido*: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Combivir e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Combivir são acondicionados em blister, em embalagens seladas contendo 60 comprimidos. Os comprimidos revestidos por película ranhurados são brancos a esbranquiçados, oblongos, gravados com o código GXFC3 em ambas as faces.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

Ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

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

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

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viihealthcare.com

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

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.
Simi: + 354 530 3700

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01
gskeyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Slovenská republika

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>