

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Combivir 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 150/300 mg tablet indeholder 0,945 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tabletter

Hvide til råhvide, kapselformede filmovertrukne tabletter med delekærv, der er præget "GXFC3" på begge sider.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Combivir er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af Human Immundefekt Virus (hiv) infektion (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Combivir kan tages med eller uden mad.

For optimal optagelse af dosis bør tabletterne synkes hele. Patienter med synkebesvær kan knuse tabletterne og opblande dem i lidt væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart efter (se pkt. 5.2).

Voksne og unge, der vejer mindst 30 kg

Den anbefalede dosis Combivir er 1 tablet 2 gange daglig.

Børn, der vejer mellem 21 kg og 30 kg

Den anbefalede dosis Combivir er én halv tablet om morgenen og én hel tablet om aftenen.

Børn, der vejer mellem 14 kg og 21 kg

Den anbefalede dosis Combivir er én halv tablet 2 gange daglig.

Doseringsanbefalingerne til børn mellem 14 kg og 30 kg er overvejende baseret på farmakokinetisk udregning, dog med understøttende data fra kliniske studier med de individuelle indholdsstoffer; lamivudin og zidovudin. Tæt monitorering er påkrævet hos disse børn, da der kan forekomme farmakokinetisk overeksponering af zidovudin. Hvis der opstår gastrointestinal intolerance hos børn

der vejer 21-30 kg, kan der anvendes en alternativ doseringsanbefaling på én halv tablet 3 gange daglig i et forsøg på at forbedre tolerancen.

Combivir tabletter bør ikke anvendes til børn under 14 kg, da dosis ikke kan justeres hensigtsmæssigt til barnets vægt. Til disse børn skal lamivudin og zidovudin gives hver for sig i henhold til foreskrevne doseringsanbefalinger for disse produkter. Til børn og til patienter, der ikke kan sluge en tablet, findes der en oral opløsning af både lamivudin og zidovudin.

Hvis det bliver nødvendigt at seponere eller reducere dosis af et af de aktive indholdsstoffer i Combivir, findes lamivudin og zidovudin hver for sig som tabletter/kapsler og oral opløsning.

Nedsat nyrefunktion

Koncentrationen af lamivudin og zidovudin er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance (se pkt. 4.4). Da dosisjustering derfor kan være nødvendig, anbefales det, at lamivudin og zidovudin gives som særskilte præparater til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min). Lægen bør referere til den individuelle produktinformation, som foreligger for disse lægemidler.

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data fra patienter med cirrose tyder på, at der kan forekomme akkumulering af zidovudin hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af nedsat glucuronidering. Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt ved dysfunktion af leveren. Da dosisjustering af zidovudin imidlertid kan være nødvendig, anbefales det, at lamivudin og zidovudin gives som særskilte præparater til patienter med svært nedsat leverfunktion. Lægen bør referere til den individuelle produktinformation, som foreligger for disse lægemidler.

Dosisjustering hos patienter med hæmatologiske bivirkninger

Dosisjustering af zidovudin kan være nødvendig, hvis hæmoglobinniveauet falder under 9 g/dl eller 5,59 mmol/l, eller neutrofiltallet falder under $1,0 \times 10^9$ /l (se pkt. 4.3 og 4.4). Da dosisjustering ikke er mulig med Combivir, bør der bruges særskilte præparater med zidovudin og lamivudin. Læger henvises til produktinformationen for disse lægemidler.

Dosering hos ældre

Der foreligger ingen specifikke data. Dog tilrådes særlig forsigtighed i denne aldersgruppe på grund af aldersbetingede ændringer, såsom nedsat nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Zidovudin er kontraindiceret hos patienter med unormalt lavt neutrofiltal ($< 0,75 \times 10^9$ /l), eller unormalt lavt hæmoglobinniveau ($< 7,5$ g/dl eller 4,65 mmol/l). Combivir er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

De særlige advarsler og forsigtighedsregler som er relevante for både lamivudin og zidovudin er inkluderet i dette afsnit. Der er ingen yderligere forsigtighedsregler eller advarsler relateret til Combivir.

Det anbefales, at der anvendes særskilte præparater med zidovudin og lamivudin i tilfælde, hvor dosisjustering er påkrævet (se pkt. 4.2). Læger henvises i så fald til produktinformationen for disse lægemidler.

Samtidig anvendelse af stavudin og zidovudin frarådes (se pkt. 4.5).

Opportunistiske infektioner

Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Combivir eller anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Hæmatologiske bivirkninger

Anæmi, neutropeni og leukopeni (som regel sekundært til neutropeni) kan forventes at forekomme hos patienter, der behandles med zidovudin. Det ses hyppigere ved høje doser zidovudin (1.200-1.500 mg/dag) og hos patienter med dårlig knoglemarvsreserve forud for behandlingen, særligt ved fremskreden hiv-infektion. Hæmatologiske parametre bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3) hos patienter i behandling med Combivir. Disse hæmatologiske påvirkninger observeres sædvanligvis først efter 4 til 6 ugers behandling. Hos patienter med fremskreden symptomatisk hiv-sygdom anbefales det generelt, at der tages blodprøver mindst hver anden uge i de første 3 måneder af behandlingen og derefter mindst en gang om måneden.

Hos patienter med hiv-infektion i tidligt stadium er hæmatologiske bivirkninger sjældne. Blodprøver kan derfor tages sjældnere afhængig af patientens almene tilstand, f.eks. med 1-3 måneders mellemrum.

Yderligere kan dosisjustering af zidovudin være nødvendig, hvis der opstår svær anæmi eller myelosuppression under behandling med Combivir eller hos patienter med forud eksisterende knoglemarvspåvirkning (f.eks. hæmoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) eller neutrofil < $1,0 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.2). Da dosisjustering af Combivir ikke er mulig, bør der anvendes særskilte præparater med lamivudin og zidovudin. Læger henvises til produktinformationen for disse lægemidler.

Pancreatitis

Der er set sjældne tilfælde af pancreatitis hos patienter i behandling med lamivudin og zidovudin. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Combivir bør stoppes omgående, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund tyder på udvikling af pancreatitis.

Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose, sædvanligvis i forbindelse med hepatomegali, med fedtinfiltration ved brug af zidovudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter lette fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og abdominalsmerter), uspecifik utilpashed, appetitløshed, vægttab, respiratoriske symptomer (hurtigt åndedræt og/eller dybe indåndinger) eller neurologiske symptomer (herunder svaghed i bevægelserne).

Laktacidose har en høj dødelighed og kan være forbundet med pancreatitis, leversvigt eller nyresvigt.

Laktacidose opstod almindeligvis efter nogle måneders behandling.

Behandling med zidovudin bør stoppes, hvis der opstår symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk acidose/laktacidose, fremadskridende hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af zidovudin til patienter (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdomme og

fedtinfiltration på leveren (herunder visse typer medicin og alkohol). Patienter med hepatitis C, som er i behandling med alfa interferon og ribavirin, kan være specielt udsatte.

Patienter, der er i risikogruppen, skal følges tæt.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er blevet kædet sammen med mitokondriel toksicitet. Incidensen og sværhedsgraden af lipoatrofi er relateret til kumulativ eksponering. Tab af fedt er mest tydeligt i ansigtet og på lemmer og balder og er muligvis ikke reversibelt, hvis der skiftes til en zidovudin-fri behandling. Patienter skal undersøges regelmæssigt for tegn på lipoatrofi under behandling med zidovudin og lægemidler, som indeholder zidovudin (Combivir og Trizivir). Hvis der er mistanke om lipoatrofi, skal behandlingen skiftes til et andet regime.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Leversygdom

Hvis lamivudin anvendes samtidigt til behandling af såvel hiv som hepatitis B-virus (HBV) infektion, kan der findes yderligere information i produktresuméet for Zeffix vedrørende behandling af hepatitis B med lamivudin.

Sikkerhed og effekt af zidovudin er ikke undersøgt for patienter med alvorlige leversygdomme.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiviral kombinationsbehandling har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til produktinformationer for disse lægemidler.

Hvis behandling med Combivir afbrydes hos patienter inficeret med HBV, bør såvel leverfunktion som markører for HBV-replikationen monitoreres periodisk i fire måneder, da seponering af lamivudin kan medføre akut forværring af hepatitis.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres ifølge standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

Hiv-patienter med hepatitis C

På grund af en øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.5).

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Combivir må ikke tages sammen med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Combivir, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Combivir med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos < 1 % af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Combivir, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis der opstår ny eller forværret neutropeni eller anæmi, er en dosisjustering af lamivudin indiceret, i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Combivir. Der bør ophøres med Combivir og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Hjælpstoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Combivir indeholder lamivudin og zidovudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for Combivir. Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk signifikante interaktioner mellem lamivudin og zidovudin.

Zidovudin metaboliseres primært via UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymet. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere kan ændre eksponeringen over for zidovudin. Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT'er). Samtidig administration af lamivudin og hæmmere af organisk kation transportører eller nefrotoksiske lægemidler kan muligvis øge eksponeringen over for lamivudin.

Lamivudin og zidovudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P₄₅₀-enzymet (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og de hverken hæmmer eller inducerer dette enzymesystem. Der er derfor ringe risiko for interaktioner med antiretrovirale proteaseinhibitorer, non-nukleosider og andre lægemidler, som metaboliseres af væsentlige P₄₅₀-enzymet.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Listen nedenfor bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
Didanosin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Didanosin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Stavudin /	Interaktion ikke undersøgt.	Samtidig anvendelse frarådes.
Stavudin / zidovudin	<i>In vitro</i> antagonisme af anti-hiv-aktivitet mellem stavudin og zidovudin kan resultere i nedsat virkning af begge lægemidler.	
LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER		
Atovaquon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke.
Atovaquon / zidovudin (750 mg 2 gange daglig med mad / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 33 % Atovaquon: AUC ↔	
Clarithromycin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Administration af Combivir og clarithromycin skal ske med mindst 2 timers interval.
Clarithromycin / zidovudin (500 mg 2 gange daglig / 100 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↓12 %	
Trimethoprim/ sulfamethoxazol (sulfa/trim) / lamivudin (160 mg / 800 mg én gang daglig i 5 dage / 300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hæmning af organisk kation transportører)	Dosisjustering ikke nødvendig for Combivir, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Når samtidig behandling med sulfa/trim er påkrævet, bør

Trimethoprim/ sulfamethoxazol (sulfa/trim) / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	patienten monitoreres klinisk. Høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PCP) og toksoplasmose er ikke undersøgt og bør undgås.
LÆGEMIDLER MOD SVAMPEINFEKTIONER		
Fluconazol / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Fluconazol / zidovudin (400 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 74 % (Hæmning af UGT)	
ANTIMYKOTIKA		
Rifampicin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Rifampicin / zidovudin (600 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↓ 48 % (Induktion af UGT)	
ANTIKNVULSIVA		
Phenobarbital / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Phenobarbital / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af zidovudin på grund af induktion af UGT.	
Phenytoin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Monitorer phenytoinkoncentrationen.
Phenytoin / zidovudin	Phenytoin: AUC ↑↓	
Valproinsyre / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Valproinsyre / zidovudin (250 mg eller 500 mg 3 gange daglig / 100 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 80 % (Hæmning af UGT)	
ANTIISTAMINER (HISTAMIN H₁-RECEPTORANTAGONISTER)		
Ranitidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ranitidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Cimetidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineres kun delvist via det renale organiske kation transportsystem.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Cimetidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	

CYTOTOKSISKE LÆGEMIDLER		
Cladribin/Lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Methadon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8). Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Re-titrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde.
Methadon / zidovudin (30-90 mg én gang daglig / 200 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↑ 43 % Methadon: AUC ↔	
URIKOSURISKE LÆGEMIDLER		
Probenecid / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Probenecid / zidovudin (500 mg 4 gange daglig / 2 mg/kg 3 gange daglig)	Zidovudin AUC ↑ 106 % (Hæmning af UGT)	
ANDRE		
Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Combivir sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol og maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

Forkortelser: ↑ = Stigning; ↓ = Fald; ↔ = Ingen signifikant ændring; AUC = Arealet under kurven koncentration versus tid; C_{max} = Maksimalt observeret koncentration; CL/F = Tilsyneladende oral clearance.

Der er rapporteret om eksacerbation af anæmi forårsaget af ribavirin, når zidovudin anvendes i et regime til behandling af hiv. Mekanismen bag dette er ukendt. På grund af øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.4).

I allerede eksisterende ART-regimer bør det overvejes at udskifte zidovudin. Dette er særligt vigtigt hos patienter, der tidligere har fået anæmi på grund af zidovudin.

Samtidig behandling, specielt akut behandling, med potentielt nefrotoksiske eller myelosuppressive lægemidler (f.eks. systemisk pentamidin, dapson, pyrimethamin, sulfa/trim, amphotericin B, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin og doxorubicin) kan også øge risikoen for bivirkninger af zidovudin. Såfremt samtidig behandling med Combivir og et af disse lægemidler er nødvendig, bør der udvises ekstra omhu med monitorering af nyrefunktion og hæmatologiske parametre, og om nødvendigt bør dosis af ét eller flere af lægemidlerne reduceres. Begrænsede data fra kliniske studier tyder ikke på en signifikant øget risiko for bivirkninger af zidovudin med sulfa/trim (se oplysningerne ovenfor om interaktioner mellem lamivudin og sulfa/trim), pentamidin som inhalation, pyrimethamin og profylaktiske doser af aciclovir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Overordnet skal data fra dyreforsøg såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte. Anvendelse af zidovudin hos gravide har, som det er nu, vist, at efterfølgende behandling af nyfødte spædbørn nedsætter hyppigheden af maternal-føtal transmission af hiv. En stor datamængde fra gravide, der har fået lamivudin eller zidovudin indikerer ingen tegn på malformationer (mere end 3.000 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester for hvert af de to indholdsstoffer, hvoraf mere end 2.000 graviditeter involverede eksponering over for både lamivudin og zidovudin). Ud fra den begrænsede datamængde forventes ingen malformativ risiko i mennesker.

De aktive indholdsstoffer i Combivir kan eventuelt hæmme cellulær DNA-replikation og zidovudin er vist at være carcinogent transplacentalt i ét dyrestudie (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, såsom Combivir, bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion: Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Både lamivudin og zidovudin udskilles i mælk i mængder svarende til koncentrationerne målt i serum.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammende børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder gradvist til et ikke-detekterbart niveau, når det ammende barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af lamivudin hos spædbørn under 3 måneder.

Efter administration af 200 mg zidovudin som enkeltdosis til hiv-smittede kvinder var den gennemsnitlige zidovudin-koncentration den samme i mælk og serum,

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyreforsøg i han- og hunrotter har vist, at hverken zidovudin eller lamivudin påvirker fertiliteten. Der foreligger ingen data om påvirkning af fertiliteten hos kvinder. Hos mænd er zidovudin vist hverken at påvirke spermængde, morfologi eller motilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret bivirkninger under behandling af hiv-sygdom med lamivudin og zidovudin hver for sig eller i kombination. For mange hændelser er det uklart, om de skyldes lamivudin, zidovudin, den vide udstrækning af lægemidler, der bruges ved behandling af hiv-sygdom, eller er et resultat af den underliggende sygdomsproces.

Da Combivir indeholder lamivudin og zidovudin, kan typen og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med hvert af stofferne forventes. Der er ingen tegn på additiv toksicitet som følge af samtidig administration af de 2 stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose, undertiden fatal, sædvanligvis i forbindelse med svær hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af zidovudin (se pkt. 4.4).

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er mest tydeligt i ansigtet, på lemmer og på balder. Patienter, der behandles med Combivir, skal jævnligt undersøges og udspørges for tegn på lipoatrofi. Hvis der ses udvikling af lipoatrofi, bør behandlingen med Combivir/Trizivir ikke fortsættes (se pkt. 4.4).

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med CART, er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Lamivudin

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasse og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni

Meget sjælden: Ren erytrocyt aplasi

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Laktacidose

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine, søvnløshed

Meget sjælden: Perifer neuropati (eller paræstesi)

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Hoste, symptomer fra næsen

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Kvalme, opkastning, mavesmerter eller -kramper, diarré

Sjælden: Pancreatitis, stigning i serum amylase

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Midlertidige stigninger af leverenzymmer (ASAT, ALAT)

Sjælden: Hepatitis

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, hårtab

Sjælden: Angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelige: Artralgi, muskelforstyrrelser

Sjælden: Rabdomyolyse

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelige: Træthed, utilpashed, feber.

Zidovudin

Bivirkningsprofilen synes ens hos voksne og unge. De alvorligste bivirkninger inkluderer anæmi (som kan kræve transfusion), neutropeni og leukopeni. Disse optræder hyppigere ved høj dosering (1.200-1.500 mg/dag) og hos patienter med fremskreden hiv-infektion (specielt ved ringe knoglemarvsreserve forud for behandlingen), og især hos patienter med CD4⁺-celletal under 100/mm³ (se pkt. 4.4).

Forekomsten af neutropeni var ligeledes øget hos de patienter, hvis neutrofilantal, hæmoglobinniveau og serum-vitamin B₁₂-niveau var lavt ved starten af behandlingen med zidovudin.

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasse og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Blod og lymfesystem

Almindelig: Anæmi, neutropeni og leukopeni

Ikke almindelig: Trombocytopeni og pancytopeni (med knoglemarvshypoplasi)

Sjælden: Ren erytrocyt aplasi

Meget sjælden: Aplasi af røde blodlegemer

Metabolisme og ernæring

Sjælden: Laktacidose uden samtidig hypoxæmi, anoreksi

Psykiske forstyrrelser

Sjælden: Angst, depression

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Svimmelhed

Sjælden: Søvnløshed, paræstesi, somnolens, mental sløring, krampeanfald

Hjerte

Sjælden: Kardiomyopati

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Sjælden: Hoste

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Opkastning, mavesmerter og diarré

Ikke almindelig: Flatulens

Sjælden: Pigmentering af mundslimhinden, smagsforstyrrelser og dyspepsi, pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig: Midlertidige stigninger af leverenzymmer og bilirubin

Sjælden: Leverændringer som f.eks. svær hepatomegali med fedtinfiltration

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Udslæt og pruritus

Sjælden: Pigmentering af hud og negle, urtikaria og svedtendens

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Myalgi

Ikke almindelig: Myopati

Nyrer og urinveje

Sjælden: Hyppig vandladning

Det reproduktive system og mammae

Sjælden: Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Utilpashed

Ikke almindelig: Feber, generaliserede smerter og asteni

Sjældent: Kulderystelser, brystsmerter og influenzalignende symptomer.

De tilgængelige data fra såvel placebokontrollerede som åbne studier tyder på, at forekomsten af kvalme og andre hyppigt rapporterede kliniske bivirkninger aftager konsistent med tiden i de første få uger af behandlingen med zidovudin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering med Combivir. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer efter akut overdosering med zidovudin eller lamivudin udover dem, der er nævnt under bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt. Hæmodialyse og peritonealdialyse synes at have begrænset effekt på udskillelsen af zidovudin, men øger udskillelsen af glucuronidmetabolitten. Læger henvises til produktinformationen for lamivudin og zidovudin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation

Antiviralt kemoterapeutikum. Kombination af lamivudin og zidovudin. Begge stoffer hæmmer selektivt et hiv-specifikt enzym, reverse transkriptase, hvis funktion er essentiel for virusreplikationen. ATC-kode: J05AR01.

Lamivudin og zidovudin er nukleosidanaloge stoffer, der er aktive mod hiv. Derudover har lamivudin en aktivitet overfor hepatitis B-virus (HBV). Begge lægemidler metaboliseres intracellulært til deres aktive dele, henholdsvis lamivudin 5'-triphosphat (TF) og zidovudin 5'-triphosphat. Den primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i hiv revers-transskriptionen. Lamivudin-TF og zidovudin-TF har en selektiv hæmmende effekt overfor hiv-1- og hiv-2-replikationen *in vitro*; lamivudin er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin og nevirapin). Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved zidovudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: didanosin og interferon-alfa).

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers-transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og i hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V-mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin, og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse fund er dog ikke veldefineret.

Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner.

Behandling med andre nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Krydsresistens overført af M184V TR er begrænset indenfor klassen af nucleosidinhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antivirale aktivitet overfor lamivudin-resistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet overfor lamivudin-resistent hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten udviser et mindre end 4 gange fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængig af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoxicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt og monocyt-makrofage cellelinier og over for forskellige celleforstadier i knoglemarven *in vitro*. Resistens overfor thymidin analoger (som zidovudin tilhører) er velkarakteriseret og kan henføres til den trinvis akkumulering af op til seks specifikke mutationer i hiv revers-transkriptase codon 41, 67, 70, 210, 215 og 219. Vira kræver fænotypisk resistens overfor thymidin analoger gennem kombination af mutationer ved codon 41 og 215 eller ved akkumulering af mindst 4 af de 6 mutationer. Disse thymidin analog mutationer forårsager alene ikke høj krydsresistens overfor de andre nucleosider. Dette tillader efterfølgende brug af andre godkendte revers-transkriptase inhibitorer.

To typer af flerstof resistens mutationer, den første karakteriseret ved mutationer i hiv revers-transkriptase ved codon 62, 75, 77, 116 og 151 og den anden omfatter en T69S-mutation samt en indsætning af 6-base par ved den samme position, hvilket resulterer i en fænotypisk resistens overfor AZT såvel som andre godkendte NRTI'er. Enhver af disse to typer af multinucleosid resistens mutationer begrænser i svær grad de fremtidige terapeutiske muligheder.

Klinisk erfaring

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virus byrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske end-point data indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risici for forværring af sygdommen og dødeligheden.

Lamivudin og zidovudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI'er) eller fra andre grupper (PI'er, non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer).

Flerstof antiretroviralbehandling hvor lamivudin er indeholdt har vist sig, at være effektiv hos antiretroviral-naïve patienter, såvel som hos patienter der er smittet med virus der indeholder M184V-mutationer.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinket fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos personer, som ikke før har været i antiretroviral behandling. Også hos personer, der får lamivudin og zidovudin med eller uden tillæg af samtidig antiretroviral behandling, og som allerede har virus med M184V-mutationer, ses der senere fremkomst af mutationer, der medfører resistens over for zidovudin og stavudin (Thymidine Analogue Mutations: TAMs).

Forholdet mellem *in vitro* følsomheden af hiv overfor lamivudin og det kliniske respons af behandling hvor lamivudin er indeholdt undersøges forsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg en gang daglig har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV-infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for Zeffix). Til behandling af hiv-infektion er det dog vist, at kun doser på 300 mg lamivudin (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) daglig, er virkningsfuldt.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lamivudin og zidovudin absorberes godt fra mave-tarmkanalen. Den orale biotilgængelighed af lamivudin hos voksne er normalt 80-85 % og af zidovudin 60-70 %.

Et bioækvivalensstudie sammenlignede Combivir med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg tabletter givet sammen. Desuden blev indvirkningen af mad på hastigheden og omfanget af absorption undersøgt. Combivir viste sig at være bioækvivalent med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg givet som særskilte tabletter, når det blev givet til fastende individer.

Efter administration af en enkelt dosis Combivir til raske frivillige var de gennemsnitlige (CV) C_{\max} -værdier for lamivudin og zidovudin henholdsvis 1,6 µg/ml (32 %) og 2,0 µg/ml (40 %). De tilsvarende værdier for AUC var 6,1 µg · h/ml (20 %) og 2,4 µg · h/ml (29 %). De gennemsnitlige t_{\max} -værdier (intervaller) var for lamivudin 0,75 (0,50-2,00) timer og for zidovudin 0,50 (0,25-2,00) timer. Omfanget af absorptionen af lamivudin og zidovudin (AUC_{∞}) og den estimerede halveringstid efter indtagelse af Combivir sammen med mad var den samme som for fastende individer, skønt absorptionshastighederne (C_{\max} , t_{\max}) var nedsat. Ud fra disse data kan Combivir gives med og uden mad.

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysisk-kemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten og at hele mængden indtages straks.

Distribution

I studier med intravenøst administreret lamivudin og zidovudin var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen 1,3 henholdsvis 1,6 l/kg. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til det væsentligste plasmaprotein albumin (< 36 % til serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbinding er 34 % til 38 %. Interaktioner, der involverer fortrængning af bindingssted, forventes ikke med Combivir.

Data viser, at lamivudin og zidovudin penetrerer centralnervesystemet (CNS) og når ud i cerebrospinalvæsken (CSF). 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudin- og zidovudinkoncentrationerne i CSF og plasma ca. 0,12 henholdsvis ca. 0,5. Det sande omfang af penetrationen af lamivudin til CNS og sammenhængen med klinisk effekt kendes ikke.

Biotransformation

Metabolisme af lamivudin er en mindre eliminationsvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske lægemiddelinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmabinding.

5'-glucuronidet af zidovudin er hovedmetabolitten i både plasma og urin, og udgør ca. 50-80 % af den indgivne dosis, som elimineres ved renal ekskretion. 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) er identificeret som en metabolit af zidovudin efter intravenøs administration.

Elimination

Den observerede elimineringshalveringstid af lamivudin er 18 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via organisk kation transportsystemet. Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Til patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/minut er dosisreduktion påkrævet (se pkt. 4.2).

I studier med intravenøst administreret zidovudin var den terminale middel plasmahalveringstid 1,1 time, og den gennemsnitlige systemiske clearance var 1,6 l/time/kg. Den renale clearance af zidovudin er estimeret til 0,34 l/time/kg, hvilket tyder på glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion i nyrerne. Koncentrationen af zidovudin er øget hos patienter med fremskreden nyresvigt.

Farmakokinetik hos børn

Hos børn over 5-6 måneder ligner zidovudins farmakokinetik de forhold, der ses hos voksne. Zidovudin absorberes godt fra tarmen, og ved alle undersøgte doser var biotilgængeligheden 60-74 % med en middelværdi på 65 %. $C_{ss,max}$ -niveauet var 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) efter en dosis på 120 mg zidovudin (i opløsning) pr. m^2 legemsoverflade, og 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) ved en dosis på 180 mg/ m^2 legemsoverflade. Doseringer til børn på 180 mg/ m^2 4 gange daglig giver samme systemiske eksponering (24 timers AUC: 40,0 timer $\times \mu M$ eller 10,7 timer $\times \mu g/ml$) som doser på 200 mg 6 gange daglig til voksne (40,7 timer $\times \mu M$ eller 10,9 timer $\times \mu g/ml$).

Hos 6 hiv-inficerede børn i alderen 2 til 13 år blev zidovudins plasmafarmakokinetik evalueret efter indgivelse af 120 mg/ m^2 zidovudin 3 gange daglig og igen efter skift til 180 mg/ m^2 2 gange daglig. Systemisk eksponering (daglig AUC og C_{max}) i plasma fra den 2 gange daglige dosering synes at være ækvivalent med samme totale daglige dosering fordelt på 3 doser [Bergshoeff, 2004].

Generelt er lamivudins farmakokinetik ens hos pædiatriske patienter og voksne. Den absolutte biotilgængelighed (ca. 55-65 %) er dog reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Desuden er værdierne for systemisk clearance højere for yngre pædiatriske patienter, men faldende med alderen indtil de nærmer sig værdierne hos voksne ved 12 års alderen. På grund af disse forskelle er den anbefalede dosis af lamivudin til børn (over 3 måneder og med en vægt på mindre end 30 kg) 4 mg/kg to gange daglig. Denne dosis vil medføre en gennemsnitlig AUC₀₋₁₂ i intervallet fra ca. 3.800 til 5.000 ng $\cdot h/ml$. Seneste fund tyder på, at eksponeringen hos børn under 6 år er reduceret med ca. 30 % sammenlignet med andre aldersgrupper. Yderligere data afventes. Tilgængelige data indikerer ikke, at lamivudin er mindre effektiv hos denne aldersgruppe.

Farmakokinetik hos gravide

Farmakokinetikken af lamivudin og zidovudin ændres ikke under graviditet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De klinisk relevante virkninger for lamivudin og zidovudin i kombination er anæmi, neutropeni og leukopeni.

Mutagenitet og karcinogenicitet

Hverken lamivudin eller zidovudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro* test med celler fra pattedyr, såsom i lymfetesten udført på mus..

Lamivudin har ikke vist nogen genotoksisk aktivitet i *in vivo*-studier ved doser, der medførte plasmakoncentrationer op til 40-50 gange højere end de kliniske plasmakoncentrationer. Zidovudin viste clastogen effekt i en mikronukleustest hos mus efter gentagen oral dosering. Lymfocytter i perifert blod fra aids-patienter (acquired immune deficiency syndrome) i behandling med zidovudin har ligeledes vist højere hyppighed af kromosombrud.

Et pilotstudie har vist, at zidovudin findes i leukocyt-nuklear DNA hos voksne, herunder hos gravide, i behandling med zidovudin for hiv-1-infektion eller som forebyggelse af smitte fra mor til barn. Zidovudin fandtes også i DNA fra leukocytter i navlestrengen hos børn af mødre behandlet med zidovudin. Et transplacental genotoksicitetsstudie udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in*

utero udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdte et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple føtale organer, og udviste også tegn på kortere telomere end dem der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Den potentielle karcinogenicitet af en kombination af lamivudin og zidovudin er ikke undersøgt.

I langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus efter oral administration viste lamivudin intet karcinogent potentiale.

Der blev observeret sent forekommende tumorer i vaginalt epitel hos mus og rotter i orale karcinogenicitetsstudier med zidovudin. Et efterfølgende intravaginal karcinogenicitetsstudie bekræftede hypotesen, at de vaginale tumorer var resultatet af længerevarende lokal eksponering af det vaginale gnavepitel med høje koncentrationer af uomdannet zidovudin i urin. Der blev ikke observeret andre zidovudinrelaterede tumorer hos begge køn af begge arter.

Derudover er der gennemført to transplacentale karcinogenicitetsstudier hos mus. I et studie, gennemført af US National Cancer Institute, blev zidovudin givet i maksimalt tolererede doser til drægtige mus fra 12. til 18. gestationsdag. Et år efter fødslen var der en øget forekomst af tumorer i lunger, lever og hunlige reproduktionsorganer hos afkommet, som var udsat for de højeste doseringsniveauer (420 mg/kg kropsvægt ved termin).

I et andet studie blev der givet zidovudin i doser op til 40 mg/kg i 24 måneder til mus, hvor eksponeringen startede prænalt på 10. gestationsdag. De behandlingsrelaterede resultater begrænsede sig til sent forekommende tumorer i vaginalt epitel. Såvel incidensen som tidspunktet for fremkomsten svarede til fundene i det orale standard karcinogenicitetsstudie. Det andet studie frembragte således ingen tegn på, at zidovudin optræder som transplacental karcinogen.

Så længe den kliniske relevans af disse fund er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

I reproduktionstoksicitetsstudier har lamivudin vist tegn på at forårsage en øget forekomst af tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lave systemiske koncentrationer sammenlignet med dem, der opnås hos mennesker, men ikke hos rotter selv ved meget høje systemiske koncentrationer. Zidovudin havde en lignende effekt hos begge arter, men kun ved meget høje systemiske koncentrationer. Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier. Zidovudin resulterede i en øget forekomst af misdannelser, når det blev givet til rotter under organogenesen i doser, som var toksiske for moderdyrene, men der blev ikke observeret tegn på føtale afvigelser ved lavere doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460),
natriumstivelsesglycolat,
kolloid silica,
magnesiumstearat.

Filmovertræk

Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, polysorbat 80.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner indeholdende uigennemsigtig polyvinylchlorid/folie-blisterpakninger.

Kartoner indeholdende hvide high density polyethylene (HDPE) beholdere med børnesikret låg. Begge typer pakninger indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMERE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. marts 1998
Dato for seneste fornyelse: 13. februar 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Combivir 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter
Tabletter med delekærv

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/058/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

combivir

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Combivir 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter
Tabletter med delekærv

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/058/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLISTERPAKNINGENS YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter
Tabletter med delekærv

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/058/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

combivir

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Combivir 150 mg/300 mg tabletter
lamivudin/zidovudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ViiV Healthcare BV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Combivir 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter lamivudin/zidovudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Combivir
3. Sådan skal du tage Combivir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Combivir bruges til behandling af hiv-infektion (humant immundefektvirus) hos voksne og børn.

Combivir indeholder to aktive stoffer, der bruges til at behandle hiv-infektioner: lamivudin og zidovudin. Begge disse aktive stoffer tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Combivir helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændigt, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Combivir øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Combivir. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Combivir

Tag ikke Combivir

- hvis du er allergisk over for lamivudin eller zidovudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har **et meget lavt antal røde blodceller** (*anæmi*) eller **et meget lavt antal hvide blodceller** (*neutropeni*).

Fortæl det til lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Combivir

Nogle patienter, der tager Combivir eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Combivir uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du har en **nyresygdom**
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde).

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Din læge vil vurdere, om de aktive stoffer er velegnede til dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Combivir.

Læs oplysningerne 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af anden medicin sammen med Combivir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Combivir.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Combivir:

- Anden medicin, der indeholder lamivudin, til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**
- Emtricitabin, mod **hiv-infektion**
- Stavudin, mod **hiv-infektion**
- Ribavirin eller ganciclovir-injektioner, mod **virusinfektioner**
- Høje doser af **sulfamethoxazol/trimethoprim**, mod **bakterieinfektioner**
- Cladribin (mod **hårceleukæmi**).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan øge risikoen for at få bivirkninger eller gøre bivirkningerne værre.

Disse omfatter:

- natriumvalproat mod **epilepsi**
- interferon mod **virusinfektioner**
- pyrimethamin mod **malaria** eller andre parasitære infektioner
- dapson til forebyggelse af **lungebetændelse** og behandling af hudinfektioner
- fluconazol og flucytosin mod **svampeinfektioner** som **candida**
- pentamidin og atovaquon mod parasitinfektioner som *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (ofte omtalt som **PCP**)
- amphotericin eller sulfamethoxazol/trimethoprim mod **svampe- og bakterieinfektioner**
- probenecid, mod **urinsur gigt** (podagra) og lignende tilstande, og som gives sammen med antibiotika for at øge virkningen
- **methadon** som **erstatning for heroin**
- vincristin, vinblastin og doxorubicin til behandling af **kræft**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Combivir og omvendt

Disse omfatter:

- **clarithromycin**, et antibiotikum

Hvis du tager clarithromycin, skal der gå mindst to timer, fra du har taget Combivir, til du tager clarithromycin.

- **phenytoin** mod **epilepsi**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager phenytoin. Lægen vil eventuelt holde ekstra øje med dig under behandlingen med Combivir.

- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder **sorbitol eller andre sukkeralkoholer** (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid, bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med din læge om fordele og risici for dig og dit barn ved at tage Combivir.

Combivir og lignende medicin kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Combivir under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Combivir kan også udskilles i små mængder i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Combivir kan medføre svimmelhed og andre bivirkninger, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Kør ikke bil, og betjen ikke maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Combivir indeholder natrium

- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Combivir

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes med vand. Combivir kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Combivir hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Combivir uden at tale med lægen først.

Så meget skal du tage

Voksne og unge, der vejer mindst 30 kg

Den sædvanlige dosis er 1 tablet 2 gange daglig.

Tabletterne skal tages regelmæssigt med ca. 12 timers mellemrum.

Børn, der vejer mellem 21 kg og 30 kg

Den sædvanlige startdosis er en halv (½) tablet om morgenen og en hel tablet om aftenen.

Børn, der vejer mellem 14 kg og 21 kg

Den sædvanlige startdosis er en halv (½) tablet om morgenen og en halv (½) tablet om aftenen.

Børn, der vejer under 14 kg, skal have lamivudin og zidovudin (de aktive stoffer i Combivir) som to separate lægemidler.

Hvis du har taget for mange Combivir

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere af Combivir, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Combivir

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med Combivir resulterer ofte i tab af fedt på benene og armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt, når behandlingen med zidovudin stoppes. Lægen vil undersøge dig for tegn på lipoatrofi. Fortæl det til lægen, hvis du oplever, at du mister fedt på benene eller armene eller i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Combivir stoppes og din hiv-behandling ændres.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet mod hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Combivir eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Ud over bivirkninger ved Combivir nævnt nedenfor, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme.

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- appetitløshed
- svimmelhed
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- søvnproblemer (*insomni*)
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab (*alopeci*).

Almindelige bivirkninger, der kan ses i dine blodprøver:

- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni* eller *leukopeni*)
- øget niveau af leverenzzymer
- øget niveau af *bilirubin* (stof, der dannes i leveren) i blodet, hvilket kan medføre gulfarvning af huden.

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- åndenød
- luft i tarmene (*flatulens*)
- hudkløe
- muskelsvækkelse.

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i dine blodprøver:

- nedsat antal af de blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*) eller af alle typer blodceller (*pancytopeni*).

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlige allergiske reaktioner, med hævelser i ansigtet, tungen eller svælget, som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- leversygdom som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose), se næste afsnit 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv')
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- brystmerter, sygdom i hjertemuskulaturen (*kardiomyopati*)
- kramper
- nedtrykthed eller angst, nedsat koncentrationsevne, dødsighed
- forstoppelse, ændringer i smagssansen
- farveforandringer i negle, hud og i munden
- influenzalignende symptomer – kulderystelser og øget svedtendens
- snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben
- nedbrydning af muskelvæv
- følelsesløshed

- hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd.

Sjældne bivirkninger, der kan ses i dine blodprøver:

- stigning i mængden af et enzym, der kaldes amylase
- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde eller hvide blodceller i knoglemarven (*aplastisk anæmi*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Combivir kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Gamle infektioner kan blusse op igen

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Combivir:

Kontakt straks lægen. Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

Laktacidose er en sjælden, men alvorlig bivirkning

Nogle patienter, der tager Combivir, får en sygdom, der kaldes laktacidose, samt forstørret lever.

Laktacidose skyldes en ophobning af mælkesyre i kroppen. Det er en sjælden bivirkning. Hvis det indtræder, sker det oftest efter et par måneders behandling. Tilstanden kan være livstruende og forårsage organsvigt. Du har større risiko for at få laktacidose, hvis du har en leversygdom eller er svært overvægtig, særligt hvis du er kvinde.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- dyb, hurtig, besværet vejrtrækning
- døsighed
- følelsesløshed eller svækkelse i arme og ben
- kvalme, opkastning
- mavesmerter.

Lægen vil holde øje med, om du får symptomer på laktacidose under behandlingen. Hvis du får et eller flere af ovennævnte symptomer eller andre symptomer, der bekymrer dig:

Kontakt lægen så hurtigt som muligt.

Du kan få knogleproblemer

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofterne, knæene eller skuldrene)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

Kontakt lægen.

Andre bivirkninger, der kan ses i blodprøver

Kombinationsbehandling mod hiv kan også forårsage:

- øget mængde af mælkesyre i blodet, der i sjældne tilfælde kan medføre laktacidose

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Combivir indeholder:

Aktive stoffer: Lamivudin og zidovudin. Øvrige indholdsstoffer:

- *Tabletterne:* Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (glutenfri), magnesiumstearat, kolloidt siliciumdioxid.
- *Filmovertræk:* Hypromellose, titandioxid, macrogol 400 og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Combivir filmovertrukne tabletter findes i æsker indeholdende blisterpakninger eller beholdere med børnesikret låg. Begge typer pakninger indeholder 60 filmovertrukne tabletter. Tabletterne er hvide til råhvide, kapselformede og med delekærv, præget med koden GXFC3 på begge sider.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Fremstiller

Delpharm Poznań Spółka
Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polen

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 5 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 2030038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 208119

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>