

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. PREPARATETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert

Hvite til offwhite, kapselformede filmdrasjerte tabletter med delestrek, som er gravert med "GXFC3" på begge sidene.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Combivir er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av humant immunsvikt virus (HIV)- infeksjon (se pkt. 4.2).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Combivir kan gis med eller uten mat.

For å være sikker på at hele dosen administreres, bør tablett(e) svelges hele. Dersom pasienten ikke er i stand til å svelge tabletter, kan tablettene knuses og tilsettes en liten mengde halvfast mat eller drikke. Dette skal svelges umiddelbart (se pkt. 5.2).

*Voksne og ungdommer som veier minst 30 kg:* Anbefalt dosering av Combivir er én tablett to ganger daglig.

*Barn som veier mellom 21 kg og 30 kg:* Den anbefalte perorale dosen av Combivir er en halv tablett om morgenen og en hel tablett om kvelden.

*Barn som veier fra 14 kg til 21 kg:* Den anbefalte perorale dosen av Combivir er en halv tablett to ganger daglig.

Doseringsregimet for barn som veier 14-30 kg er hovedsakelig basert på farmakokinetisk modellering, og støttet av data fra kliniske studier der de individuelle komponentene lamivudin og zidovudin ble brukt. En farmakokinetisk overeksponering for zidovudin kan forekomme, og nøye sikkerhetsmonitorering er derfor anbefalt for disse pasientene. Om gastrointestinal intoleranse forekommer hos pasienter som veier 21-30 kg, kan et alternativt doseringsregime med en halv tablett tre ganger daglig benyttes som et forsøk på å bedre toleransen.

Combivir tabletter bør ikke brukes til barn som veier mindre enn 14 kg, siden dosene ikke kan justeres hensiktsmessig i forhold til barnets vekt. Til disse pasientene bør lamivudin og zidovudin gis som separate preparater i henhold til de foreskrevne doseringsanbefalingene for disse produktene. For

disse pasientene og for pasienter som ikke kan svelge tabletter er orale miksturer av lamivudin og zidovudin tilgjengelige.

I tilfeller der seponering av behandling av ett av virkestoffene i Combivir eller dosereduksjon er nødvendig, er separate preparater av lamivudin og zidovudin tilgjengelige som tabletter/kapsler og mikstur.

*Nedsatt nyrefunksjon:* Lamivudin og zidovudin konsentrasjonene er forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Fordi dosejusteringer kan bli nødvendig, anbefales det at separate preparater med lamivudin og zidovudin gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance  $\leq 50$  ml/min). Leger henvises til individuelle preparatomtaler for disse legemidlene.

*Nedsatt leverfunksjon:* Begrensede data fra pasienter med cirrhose viser at akkumulering av zidovudin kan oppstå hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av redusert glukuronidering. Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke signifikant påvirkes ved nedsatt leverfunksjon. Men fordi dosejustering kan være nødvendig anbefales separate preparater av lamivudin og zidovudin ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Leger henvises til individuelle preparatomtaler for disse legemidlene.

*Dosejusteringer til pasienter med hematologiske bivirkninger:* Dosejusteringer av zidovudin kan være nødvendig hvis hemoglobin nivået faller under 9 g/dl eller 5,59 mmol/l eller antallet nøytrofile granulocytter faller under  $1,0 \times 10^9$  /l (se pkt. 4.3 og 4.4). Fordi det ikke er mulig med dosejustering av Combivir må man bruke separate preparater med zidovudin og lamivudin. Leger henvises til individuelle preparatomtaler for disse legemidlene.

*Dosering til eldre:* Det er ingen spesifikke data tilgjengelig, men spesiell forsiktighet anbefales i denne aldersgruppen på grunn av aldersrelaterte endringer slik som nedsatt nyrefunksjon og endring i hematologiske parametre.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Zidovudin er kontraindisert hos pasienter med unormalt lavt antall nøytrofile granulocytter ( $< 0,75 \times 10^9$  /l), eller unormalt lavt hemoglobinnivå ( $< 7,5$  g/dl eller 4,65 mmol/l). Combivir er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Advarslene og forsiktighetsreglene som gjelder for både lamivudin og zidovudin er inkludert i dette avsnittet. Det er ingen ytterligere forsiktighetsregler eller advarsler knyttet til kombinasjonen Combivir.

Det anbefales at separate preparater av lamivudin og zidovudin gis i de tilfellene hvor dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2). I disse tilfellene må legen henvises til preparatomtalene for disse legemidlene.

Samtidig bruk av stavudin med zidovudin bør unngås (se pkt. 4.5).

*Opportunistiske infeksjoner:* Pasienter som får Combivir eller andre antiretrovirale midler kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som en følge av HIV-infeksjon. Pasientene må derfor være under tett klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

*Hematologiske bivirkninger:* Anemi, nøytropeni og leukopeni (vanligvis sekundært til nøytropeni) kan forventes å forekomme hos pasienter som får zidovudin. Dette forekom oftere ved høyere zidovudin doser (1200-1500 mg/dag) og hos pasienter med lave benmargsreserver før behandling, særlig ved fremskreden HIV-sykdom. Hematologiske parametre bør derfor følges nøye hos pasienter som behandles med Combivir (se pkt. 4.3). Disse hematologiske effektene forekommer vanligvis først etter fire til seks ukers behandling. For pasienter med fremskreden symptomatisk HIV-sykdom, anbefales det generelt at det tas blodprøver minst annenhver uke de første tre månedene av behandlingen og deretter minst én gang i måneden.

Hematologiske bivirkninger forekommer sjeldent hos pasienter i tidlig stadium av HIV-sykdom. Avhengig av pasientens allmenntilstand kan blodprøver utføres sjeldnere, for eksempel hver måned til hver tredje måned. I tillegg kan dosejustering av zidovudin være nødvendig dersom alvorlig anemi eller benmargshemming forekommer under behandling med Combivir, eller til pasienter som har lite benmargsreserver, for eksempel hemoglobin <9 g/dl (5,59 mmol/l) eller nøytrofile granulocytter <1,0 x 10<sup>9</sup>/l (se pkt. 4.2). Da dosejustering ikke er mulig med Combivir, bør separate preparater av lamivudin og zidovudin brukes. Leger henvises til individuelle preparatomtaler for disse legemidlene.

*Pankreatitt:* Tilfeller av pankreatitt har i sjeldne tilfeller forekommet hos pasienter behandlet med lamivudin og zidovudin. Det er imidlertid usikkert om disse tilfellene skyldtes den antiretrovirale behandlingen eller den underliggende HIV-infeksjonen. Behandlingen med Combivir skal avsluttes umiddelbart dersom kliniske tegn, symptomer eller laboratorieverdier kan gi mistanke om pankreatitt.

*Laktacidose:* laktacidose, vanligvis assosiert med hepatomegali og hepatisk steatose, har vært rapportert ved bruk av zidovudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatemi) inkluderer milde fordøyelsessymptomer (kvalme, oppkast og magesmerter), uspesifikk utilpasshet, manglende appetitt, vekttap, respirasjonssymptomer (rask og/eller dyp pust) eller nevrologiske symptomer (inkludert motorisk svekkelse).

Laktacidose har høy dødelighet og kan assosieres med pankreatitt, leversvikt eller nyresvikt.

Laktacidose oppstod vanligvis etter noen få eller flere måneders behandling.

Behandling med zidovudin bør avbrytes hvis det er symptomatisk hyperlaktatemi og metabolsk acidose/laktacidose, progressiv hepatomegali, eller rask økning i aminotransferasenivå.

Forsiktighet må utvises ved behandling med zidovudin til pasienter (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom og hepatisk steatose (inkludert visse legemidler og alkohol). Pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C og som behandles med alfa-interferon og ribavirin kan være spesielt utsatte.

Pasienter med økt risiko bør følges nøye.

*Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero:* Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

*Lipoatrofi:* Behandling med zidovudin er blitt assosiert med tap av underhudsfett, som er blitt satt i sammenheng med toksisk effekt på mitokondriene. Forekomsten og alvorlighetsgraden av lipoatrofien er relatert til den kumulative eksponeringen. Dette tapet av fett, som er tydeligst i ansikt, armer, ben og setemuskulatur, er ikke nødvendigvis reversibel ved bytte til et behandlingsregime som ikke inneholder zidovudin. Pasienter skal overvåkes regelmessig for tegn på lipoatrofi under behandlingen med zidovudin og andre legemidler som inneholder zidovudin (Combivir og Trizivir). Ved mistanke om begynnende lipoatrofi, bør det byttes til et annet behandlingsregime.

*Vekt og metabolske parametre:* Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

*Immunt reaktiveringssyndrom:* Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

*Lever sykdom:* Om lamivudin brukes samtidig for behandling av HIV og HBV, er ytterligere informasjon relatert til bruken av lamivudin i behandling av hepatitt B infeksjon tilgjengelig i SPC for Zeffix.

Sikkerheten og effekten av zidovudin har ikke blitt etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Om Combivir seponeres hos pasienter med samtidig hepatitt B-virusinfeksjon, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon i 4 måneder, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt.

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller seponering av behandlingen.

*Pasienter med samtidig hepatitt C-virusinfeksjon:* Samtidig bruk av ribavirin med zidovudin er ikke anbefalt på grunn av en økt risiko for anemi (se pkt. 4.5).

*Osteonekrose:* Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Combivir skal ikke tas med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin.

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Combivir inneholder lamivudin og zidovudin, derfor kan enhver interaksjon som er sett med hvert av disse virkestoffene være relevante for Combivir. Kliniske studier har vist at det ikke er noen klinisk signifikante interaksjoner mellom lamivudin og zidovudin.

Zidovudin metaboliseres primært av UGT-enzymmer. Samtidig administrasjon av indukere eller inhibitorer av UGT-enzymmer kan endre eksponeringen av zidovudin. Lamivudin elimineres renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via organiske kationtransportører (OCT). Samtidig administrasjon av lamivudin og OCT-inhibitorer eller nefrotoksiske legemidler kan øke eksponeringen av lamivudin.

Lamivudin og zidovudin metaboliseres ikke i betydelig grad av cytokrom P<sub>450</sub> enzymer (slik som CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6), og de inhiberer eller inducerer heller ikke dette enzymesystemet. Det er derfor liten risiko for interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere, ikke-nukleosider og andre legemidler som metaboliseres via de viktigste P<sub>450</sub>-enzymene.

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Listen over interaksjoner nedenfor skal ikke anses som komplett, men er representativ for de legemiddelgruppene som er studert.

Legemiddel etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
<b>ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER</b>		
Didanosin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Ingen dosejustering nødvendig.
Didanosin /Zidovudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	
Stavudin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Kombinasjonen er ikke anbefalt.
Stavudin/Zidovudin	<i>In vitro</i> antagonisme av anti-HIV aktivitet mellom stavudin og zidovudin kan resultere i nedsatt effekt av begge legemidlene.	
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
Atovakvon/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det foreligger kun en begrenset mengde data. Den kliniske betydningen er derfor ukjent.
Atovakvon/Zidovudin (750 mg to ganger daglig med mat/ 200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑33 % Atovakvon AUC ↔	
Klaritromycin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det bør gå minst 2 timer mellom administrering av Combivir og klaritromycin.
Klaritromycin/Zidovudin (500 mg to ganger daglig/100 mg hver 4. time)	Zidovudin AUC ↓12 %	

Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	Lamivudin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔  (organisk kationtransportør inhibering)	Ingen dosejustering av Combivir nødvendig, med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Når samtidig administrering av kotrimoksazol er nødvendig, må pasienten monitoreres klinisk.
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Zidovudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Høye doser av trimetoprim/sulfametoksazol til behandling av <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PCP) og toksoplasmose har ikke vært undersøkt, og bør unngås.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det foreligger kun en begrenset mengde data. Den kliniske betydningen er derfor ukjent. Monitorer for tegn på zidovudintoksisitet (se pkt. 4.8).
Flukonazol/Zidovudin (400 mg en gang daglig/200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑74%  (UGT-inhibering)	
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Rifampicin/Zidovudin (600mg en gang daglig/200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↓48%  (UGT-indusering)	
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Fenobarbital/Zidovudin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Kan potensielt gi en svak reduksjon i plasmakonsentrasjon av zidovudin gjennom UGT-indusering.	
Fenytoin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Monitorer plasmakonsentrasjonen av fenytoin.
Fenytoin/Zidovudin	Fenytoin AUC ↑↓	
Valproinsyre/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det foreligger kun en begrenset mengde data. Den kliniske betydningen er derfor ukjent. Monitorer for tegn på zidovudintoksisitet (se pkt. 4.8).
Valproinsyre/Zidovudin (250 mg eller 500 mg tre ganger daglig/100 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑80%  (UGT-inhibering)	
<b>ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H1-RESEPTOR ANTAGONISTER)</b>		
Ranitidin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Klinisk signifikant interaksjon lite sannsynlig. Ranitidin elimineres kun delvis via renalt organisk kationtransportsystem.	Ingen dosejustering nødvendig.
Ranitidin/Zidovudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	

Cimetidin/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført. Klinisk signifikant interaksjon lite sannsynlig. Cimetidin elimineres kun delvis via renalt organisk kationtransportsystem.	Ingen dosejustering nødvendig.
Cimetidin/Zidovudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	
<b>CYTOTOKSIKA</b>		
Kladribin/lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.  <i>In vitro</i> lamivudin hemmer den intracellulære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin.	Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det foreligger kun en begrenset mengde data. Den kliniske betydningen er derfor ukjent. Monitorer for tegn på zidovudintoksisitet (se pkt. 4.8). Dosejustering av metadon er ikke sannsynlig hos flesteparten av pasientene; men det kan være nødvendig å retitrere metadon hos enkelte pasienter.
Metadon/Zidovudin (30 til 90 mg en gang daglig/200 mg hver 4. time)	Zidovudin AUC ↑43% Metadon AUC ↔	
<b>GIKTMIDLER</b>		
Probenecid/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier er utført.	Det foreligger kun en begrenset mengde data. Den kliniske betydningen er derfor ukjent. Monitorer for tegn på zidovudintoksisitet (se pkt. 4.8).
Probenecid/Zidovudin (500 mg fire ganger daglig/2mg/kg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑106% (UGT-inhibering)	
<b>ØVRIGE</b>		
Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin	300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning  Lamivudin:  AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Unngå langvarig bruk av Combivir sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (som for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåking av HIV-1 viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.



Forkortelser: ↑ = økning; ↓=reduksjon; ↔= ingen signifikant endring; AUC=areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven; C<sub>max</sub>=maksimal konsentrasjon observert; CL/F=tilsynelatende oral clearance

Forverring av anemi på grunn av ribavirin har vært rapportert når zidovudin er en del av behandlingsregimet for HIV, selv om den eksakte mekanismen enda ikke er fastslått. Samtidig bruk av ribavirin med zidovudin er ikke anbefalt på grunn av en økt risiko for anemi (se pkt. 4.4).

Det bør vurderes om zidovudin skal erstattes i et antiretroviralt kombinasjonsbehandlingsregime, hvis det allerede er etablert. Dette vil være spesielt viktig hos pasienter som tidligere har fått zidovudin-indusert anemi.

Samtidig behandling, særlig akutt behandling, med potensielt nefrotoksiske eller benmargshemmende legemidler (f. eks. systemisk pentamidin, dapson, pyrimetamin, kotrimoksazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin og doksorubicin) kan også øke risikoen for bivirkninger av zidovudin. Nyrefunksjon og hematologiske verdier bør følges nøye dersom samtidig bruk av Combivir og noen av disse legemidlene er nødvendig, og ved behov bør dosen reduseres for en eller flere av disse legemidlene. Begrensede data fra kliniske studier indikerer ingen signifikant økning i risiko for bivirkninger av zidovudin med kotrimoksazol (se informasjon ovenfor om interaksjon relatert til lamivudin og kotrimoksazol), pentamidin i aerosol, pyrimetamin og aciklovir ved profylaktiske doser.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Ved oppstart av behandling av HIV-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner, og dermed reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av HIV til det nyfødte barnet, skal, som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner. Bruk av zidovudin hos gravide kvinner, med påfølgende behandling av det nyfødte barnet, har vist seg å redusere raten av overføring av HIV fra mor til foster. En stor mengde data fra gravide kvinner som har brukt lamivudin eller zidovudin indikerer ingen toksiske misdannelser (mer enn 3000 tilfeller eksponert fra første trimester, hvorav over 2000 tilfeller involverte eksponering av både lamivudin og zidovudin). Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på den store ovennevnte datamengden.

Virkestoffene i Combivir kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og zidovudin har vist å være transplacentær karsinogen i en dyrestudie (se pkt. 5.3). Det er ukjent hvor klinisk relevant disse funnene er.

Hvis pasienter som samtidig er smittet med hepatitt og behandles med legemidler som inneholder lamivudin, slik som Combivir, blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin.

Mitokondriell dysfunksjon: nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn som *in utero* og/eller post-natalt ble eksponert for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

##### Amming

Både lamivudin og zidovudin blir skilt ut i morsmelk i samme konsentrasjoner som de som er funnet i serum.

Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for HIV, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for HIV svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen

tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

Etter administrering av en enkelt dose med 200 mg zidovudine til HIV-infiserte kvinner var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av zidovudin lik i morsmelk og serum.

Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn, for å unngå overføring av HIV.

### Fertilitet

Verken zidovudin eller lamivudin har vist nedsatt fertilitet i studier med hann- og hunnrotter. Det finnes ingen tilgjengelige data av hvordan de påvirker kvinnelig fertilitet hos mennesker. Zidovudin er ikke vist å påvirke antall sædceller eller deres morfologi eller motilitet hos menn.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Ingen studier om påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er gjort.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger har vært rapportert ved HIV-behandling med lamivudin og zidovudin alene eller i kombinasjon. For mange av disse er det usikkert om de skyldes lamivudin, zidovudin, det store antall legemidler som brukes i behandlingen av HIV-sykdom, eller er et resultat av den underliggende sykdomsprosessen.

Fordi Combivir inneholder lamivudin og zidovudin, kan type og alvorlighetsgrad av bivirkningene assosiert med hver av komponentene forventes. Det er ikke noe som tyder på økt toksisitet etter samtidig administrasjon av de to komponentene.

Tilfeller av laktacidose, i noen tilfeller fatal, vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og hepatisk steatose, har vært rapportert ved bruk av zidovudin (se pkt. 4.4).

Behandling med zidovudin er blitt assosiert med tap av underhudsfett, som er tydeligst i ansikt, armer, ben og setemuskulatur. Pasienter som bruker Combivir bør undersøkes for og spørres om det foreligger tegn på lipoatrofi. Ved tegn på utvikling av lipoatrofi, skal behandlingen med Combivir seponeres (se pkt. 4.4).

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### **Lamivudin:**

Bivirkninger som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen er listet opp under, etter kroppssystem, organ klassifisering og absolutt frekvens. Frekvens er definert som svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

og svært sjelden (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

*Mindre vanlige:* Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni

*Svært sjeldne:* Aplasi av røde blodlegemer

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

*Svært sjeldne:* Laktacidose

#### Nevrologiske sykdommer

*Vanlige:* Hodepine, søvnløshet

*Svært sjeldne:* Perifer neuropati (eller parestesi)

#### Sykdommer i i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

*Vanlige:* Hoste, nesesyptomer

#### Gastrointestinale sykdommer

*Vanlige:* Kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller kramper, diaré

*Sjeldne:* Pankreatitt, økning i serumamylase

#### Sykdommer i lever og galleveier

*Mindre vanlige:* Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT)

*Sjeldne:* Hepatitt

#### Hud -og underhudssykdommer

*Vanlige:* Utslett, alopeci

*Sjeldne:* Angioødem

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

*Vanlige:* Artralgi, muskelsykdommer

*Sjeldne:* Rabdomyolyse

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

*Vanlige:* Tretthet, utilpasshet, feber

#### **Zidovudin:**

Bivirkningsprofilen er den samme for voksne og ungdommer. De mest vanlige alvorlige bivirkningene er anemi (som kan føre til behov for blodoverføring), nøytropeni og leukopeni. Disse forekom oftere ved høye doser (1200-1500 mg/dag) og hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom (særlig med lave benmargsreserver før behandling), og spesielt hos pasienter med CD4-tall mindre enn 100/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.4).

Tilfellene av nøytropeni var også økt hos pasientene der antall nøytrofile granulocytter, hemoglobinnivå og serumvitamin B<sub>12</sub>-nivå var lave ved starten av zidovudin behandling.

Bivirkninger som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen er listet opp under, etter kroppssystem, organ klassifisering og absolutt frekvens. Frekvens er definert som svært vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 til <1/10), mindre vanlig (≥1/1000 til <1/100), sjelden (≥1/10 000 til <1/1000) og svært sjelden (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

*Vanlige:* Anemi, nøytropeni og leukopeni

*Mindre vanlige:* Trombocytopeni og pancytopeni (med benmargshypoplasi)

*Sjeldne:* Aplasi av røde blodlegemer

*Svært sjeldne:* Aplastisk anemi

Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer

*Sjeldne:* Laktacidose uten hypoksemi, anoreksi

Psykiatriske lidelser

*Sjeldne:* Angst og depresjon

Nevrologiske sykdommer

*Svært vanlige:* Hodepine

*Vanlige:* Svimmelhet

*Sjeldne:* Søvnløshet, parestesi, søvnighet, konsentrasjonsvansker, kramper

Hjertesykdommer

*Sjeldne:* Kardiomyopati

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

*Mindre vanlige:* Dyspné

*Sjeldne:* Hoste

Gastrointestinale sykdommer

*Svært vanlige:* Kvalme

*Vanlige:* Oppkast, abdominalsmerter og diaré

*Mindre vanlige:* Flatulens

*Sjeldne:* Pigmentering av slimhinne i munnen, smaksforandring og dyspepsi. Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

*Vanlige:* Økning av leverenzym- og bilirubin-nivå i blod

*Sjeldne:* Leverforstyrrelser som alvorlig hepatomegali med steatose

Hud -og underhudssykdommer

*Mindre vanlige:* Utslett og pruritus

*Sjeldne:* Pigmentering av negl og hud, urtikaria, svetting

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

*Vanlige:* Myalgi

*Mindre vanlige:* Myopati

Sykdommer i nyre og urinveier

*Sjeldne:* Hyppig urinering

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

*Sjeldne:* Gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet

*Vanlige:* Illebefinnende

*Mindre vanlige:* Feber, generelle smerter og asteni

*Sjeldne:* Frysninger, brystsmerter og influensalignende symptomer

De tilgjengelige dataene fra både placebokontrollerte og åpne studier antyder at forekomsten av kvalme og andre hyppig rapporterte kliniske bivirkninger avtar konsekvent over tid i løpet av de første behandlingssukene med zidovudin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaringen med overdosering av Combivir. Ingen spesielle symptomer eller tegn har blitt sett etter akutt overdosering med zidovudin eller lamivudin bortsett fra de som er oppført som bivirkninger. Ingen dødsfall ble observert og alle pasientene kom seg igjen.

Hvis overdosering inntreffer bør pasienten overvåkes med tanke på toksisitet (se pkt. 4.8) og nødvendig standard støttebehandling gis. Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes i behandling av overdosering, men dette er ikke undersøkt. Hemodialyse og peritoneal dialyse synes å ha begrenset effekt på eliminering av zidovudin men øker elimineringen av glukuronidmetabolitten. For flere detaljer henvises leger til preparatomtalene for lamivudin og zidovudin.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode J05AR01

Lamivudin og zidovudin er nukleosidanaloger som har aktivitet mot HIV. I tillegg har lamivudin aktivitet mot hepatitt B-virus (HBV). Begge legemidlene metaboliseres intracellulært til deres aktive enheter, henholdsvis lamivudin-5'-trifosfat (TP) og zidovudin-5'-TP. Deres hovedvirkningsmekanisme er kjedeterminering av viral revers-transkripsjon. Lamivudin-TP og zidovudin-TP har selektiv hemmende effekt på HIV-1 og HIV-2 replikasjon *in vitro*; lamivudin er også aktiv mot zidovudin-resistente kliniske isolater av HIV. Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin og nevirapin). Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom zidovudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin og interferon-alfa).

HIV-1 resistens mot lamivudin involverer utvikling av en M184V aminosyreforandring nær aktivitetssenteret for viral revers-transkriptase (RT). Denne varianten oppstår både *in vitro* og i HIV-1 infiserte pasienter som får lamivudin-inneholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter viser sterkt redusert følsomhet for lamivudin og viser forminskert viral replikasjonssevne *in vitro*. *In vitro* studier indikerer at zidovudin-resistente virus isolater kan bli følsomme for zidovudin når de samtidig utvikler resistens mot lamivudin. Klinisk relevans av slike funn er allikevel ikke godt definert.

*In vitro* data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige.

Kryssresistens med hensyn på M184V RT er begrenset innen nukleosidhemmer gruppen av antiretrovirale midler. Zidovudin og stavudin opprettholder sine antiretrovirale aktiviteter mot lamivudin-resistente HIV-1. Abakavir opprettholder sin antiretrovirale aktivitet mot lamivudin-resistente HIV-1, og maskerer kun M184V mutasjonen. M184V RT mutanten viser en <4 ganger senkning i følsomhet mot didanosin; den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. *In vitro* følsomhetstesting har ikke blitt standardisert og resultater kan variere ut fra metodologiske faktorer.

Lamivudin viser lav cytotoxicitet overfor perifere blodlymfocytter, etablerte lymfocytter og monocyt-makrofage cellelinjer, og overfor flere benmargstamceller *in vitro*. Resistens overfor tymidin-analoger (hvor zidovudin er en) er vel beskrevet og vises ved trinnvis akkumulering av opp til seks spesifikke mutasjoner i HIV-reverstranskriptase kodon 41, 67, 70, 210, 215 og 219. Virus erverver fenotypisk resistens mot tymidin-analogene gjennom kombinasjon av mutasjoner i kodon 41 og 215, eller ved akkumulering av minst fire av de seks mutasjonene. Disse tymidin-analoge mutasjonene alene forårsaker ikke høyt nivå av kryssresistens mot noen av de andre nukleosidanalogene, noe som tillater påfølgende bruk av en av de andre godkjente reverstranskriptase hemmere.

To mønstre av resistensmutasjoner overfor mange legemidler, det første beskrives med mutasjon i HIV-reverstranskriptase i kodon 62, 75, 77, 116 og 151 og det andre involverer en T69S mutasjon pluss et 6-basepar føyd inn i samme posisjon, resulterer i en fenotypisk resistens mot AZT så vel som mot andre godkjente nukleoside reverstranskriptase hemmere. Hver av disse to mønstrene av multinukleoside resistens mutasjoner begrenser i stor grad fremtidige terapeutiske muligheter.

### *Klinisk erfaring*

I kliniske forsøk har lamivudin i kombinasjon med zidovudin vist å redusere HIV-1 viral mengde og øke CD4-celle tall. Kliniske endepunktsdata indikerer at lamivudin i kombinasjon med zidovudin, resulterer i en signifikant reduksjon i risiko for sykdomsutvikling og mortalitet.

Lamivudin og zidovudin har blitt mye brukt som komponenter i antiretroviral kombinasjonsbehandling med andre retrovirale midler av samme gruppe (nukleoside reverstranskriptasehemmere) eller andre grupper (proteasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere).

Multipel antiretroviral terapi som inneholder lamivudin har vist seg å være effektivt hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale midler, likeså hos pasienter som viser virus med M184V mutasjoner.

Bevis fra kliniske studier viser at lamivudin pluss zidovudin forsinket tilsynekomst av zidovudin resistente isolater i individer som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Individer som får lamivudin og zidovudin med eller uten ytterligere antiretrovirale terapier, og som allerede har M184V mutant virus, opplever også en forsinkelse i utvikling av mutasjoner som kan gi resistens mot zidovudin eller stavudin (thymidin analoge mutasjoner; TAM).

Sammenhengen mellom *in vitro* følsomhet av HIV overfor lamivudin og zidovudin og klinisk respons mot behandling som inneholder lamivudin/zidovudin fortsetter å være under utforskning.

Ved en dose på 100 mg en gang daglig har lamivudin også vist seg å være effektiv i behandlingen av voksne pasienter med kronisk HBV-infeksjon (for detaljer om kliniske studier, se forskrivnings informasjon for Zeffix). Allikevel har behandling av HIV-infeksjon kun vist seg å være effektiv med en daglig dose på 300 mg (i kombinasjon med andre retrovirale midler).

Lamivudin har ikke blitt spesielt undersøkt hos HIV-pasienter som samtidig er smittet med HBV.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon:

Lamivudin og zidovudin absorberes godt fra mage-tarmkanalen. Biotilgjengeligheten av oral lamivudin hos voksne er normalt mellom 80–85 % og for zidovudin 60–70 %.

En bioekvivalensstudie har sammenlignet Combivir med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg gitt samtidig. Innvirkningen av samtidig matinntak på grad og hastighet av absorpsjon ble også studert. Combivir viste seg å være bioekvivalent med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg gitt som separate tabletter til fastende.

Etter administrering av én dose Combivir til friske frivillige, var gjennomsnittlige (CV) lamivudin og zidovudin  $C_{maks}$  verdier henholdsvis 1,6 µg/ml (32 %) og 2,0 µg/ml (40 %), og tilsvarende verdier for AUC var henholdsvis 6,1 µg.t/ml (20 %) og 2,4 µg.t/ml (29 %). Median (område) tidsverdi  $t_{maks}$  for lamivudin og zidovudin var henholdsvis 0,75 (0,50–2,00) timer og 0,50 (0,25–2,00) timer. Graden av lamivudin og zidovudin absorpsjon ( $AUC_{\infty}$ ) og estimert halveringstid etter administrasjon av Combivir sammen med mat var tilsvarende som hos fastende, selv om graden av absorpsjon ( $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$ ) var forsinket. Basert på disse data kan Combivir tas med eller uten mat.

Administrering av knuste tabletter sammen med en liten mengde halvfast mat eller drikke forventes ikke å ha innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten, og det forventes derfor heller ikke innvirkning på den kliniske effekten. Denne konklusjonen er basert på farmakokinetiske og fysiokjemiske data som forutsetter at pasienten knuser og overfører 100 % av tablettene og inntar dette umiddelbart.

#### Distribusjon:

Intravenøse studier med lamivudin og zidovudin har vist at gjennomsnittlig distribusjonsvolum er henholdsvis 1,3 og 1,6 l/kg. Lamivudin har lineær kinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser begrenset binding til det viktige plasmaproteinet albumin (<36 % til serumalbumin *in vitro*). For zidovudin er plasmaproteinbindingen 34 % til 38 %. Interaksjon som involverer binding eller fortregning er ikke sannsynlig for Combivir.

Data viser at lamivudin og zidovudin penetrerer sentralnervesystemet (CNS) og går over i cerebrospinalvæsken (CSF). Gjennomsnittlig forhold mellom CSF/serum nivå av lamivudin og zidovudin konsentrasjonene 2–4 timer etter oral administrasjon var henholdsvis omtrent 0,12 og 0,5. Den sanne grad av CNS penetrasjon av lamivudin eller sammenhengen med noen klinisk effekt er ukjent.

#### Biotransformasjon:

Lamivudin utskilles i mindre grad via metabolisme. Lamivudin utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Det er liten sannsynlighet for metabolske interaksjoner med lamivudin på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5-10 %) og lav proteinbindingsgrad.

Zidovudin-5'-glukuronid er hovedmetabolitten for zidovudin i både plasma og urin, og utgjør ca. 50-80 % av administrert dose som elimineres via nyrene. 3'-amino-3'-deoksitymidin (AMT) har vært identifisert som en metabolitt av zidovudin etter intravenøs administrering.

#### Eliminasjon:

Den observerte halveringstid for lamivudins eliminering er 5 til 7 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, med hovedsakelig renal utskillelse (>70 %) via kationtransportsystemet. Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at elimineringen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dose reduksjon anbefales til pasienter med creatinin clearance  $\leq 50$  ml/min (se pkt. 4.2).

I studier med intravenøst zidovudin var gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma 1,1 time og gjennomsnittlig systemisk clearance 1,6 l/t/kg. Renal clearance for zidovudin er estimert til 0,34 l/t/kg, hvilket indikerer glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon i nyrene. Zidovudin konsentrasjoner er økt hos pasienter med alvorlig nyresvikt.

*Farmakokinetikk hos barn:* Hos barn som er eldre enn 5-6 måneder er zidovudins farmakokinetiske profil liknende som hos voksne. Zidovudin absorberes godt fra tarmen, og ved alle dosenivå som ble studert hos voksne og barn var biotilgjengeligheten mellom 60-74 % med et gjennomsnitt på 65 %.  $C_{ss_{maks}}$  nivå var 4,45 µM (1,19 µg/ml) etter en dose på 120 mg zidovudin (i løsning)/m<sup>2</sup> av kroppens overflateareal og 7,7 µM (2,06 µg/ml) ved 180 mg/m<sup>2</sup> av kroppens overflateareal. Dosering på 180 mg/m<sup>2</sup> fire ganger daglig til barn ga liknende systemisk eksponering (24 timer AUC 40,0 timer µM

eller 10,7 timer  $\mu\text{g/ml}$ ) som doser på 200 mg seks ganger daglig hos voksne (40,7 timer  $\mu\text{M}$  eller 10,9 timer  $\mu\text{g/ml}$ ).

Hos seks HIV-infiserte barn fra 2 til 13 år ble zidovudins farmakokinetikk i plasma evaluert mens personene fikk 120 mg/m<sup>2</sup> zidovudin tre ganger daglig, og igjen etter å ha endret til 180 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig. Systemisk eksponering (daglig AUC og C<sub>maks</sub>) i plasma fra regimet med dosering 2 ganger daglig syntes å være ekvivalent med de som fikk den samme totale daglige dosen gitt i tre oppdelte doser [Bergshoeff, 2004].

Generelt er lamivudins farmakokinetikk hos barn liknende som for voksne. Den absolutte biotilgjengeligheten (omtrent 55-65 %) var imidlertid redusert hos barn under 12 år. I tillegg var systemiske clearanceverdier høyere for yngre pasienter og ble lavere ved høyere alder, og nådde voksent nivå ved 12 års-alderen. På grunn av disse forskjellene er anbefalt dose av lamivudin til barn (over 3 måneder og som veier mindre enn 30 kg) 4 mg/kg to ganger daglig. Denne dosen vil gi en gjennomsnittlig AUC<sub>0-12</sub> i området fra ca. 3800 til 5300 ng.t/ml. Nyere funn tyder på at eksponering hos barn <6 år kan være redusert med omtrent 30 % sammenliknet med andre aldersgrupper. Ytterligere data som undersøker dette er forestående. Nåværende tilgjengelig data antyder ikke at lamivudin er mindre effektivt i denne aldersgruppen.

*Farmakokinetikk hos gravide:* Lamivudins og zidovudins farmakokinetikk var den samme som hos ikke-gravide kvinner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klinisk relevante effekter av kombinasjonen av lamivudin og zidovudin er anemi, nøytropeni og leukopeni.

#### Mutagenitet og karsinogenitet

Verken lamivudin eller zidovudin er mutagene i bakterietester, men i likhet med andre nukleosidanaloger, hemmes cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr, slik som muse-lymfomtesten.

Lamivudin har ikke vist gentoksisitet i *in vivo* studier ved doser som ga plasmakonsentrasjoner opptil 40–50 ganger høyere enn kliniske plasmanivåer. Zidovudin viste klastogene effekter etter gjentatte orale doser i en mikronukleustest i mus. Hos AIDS-pasienter som får zidovudin behandling har perifere blodlymfocytter også vist et høyere antall kromosombrudd.

En pilotstudie har vist at zidovudin inkorporeres i leukocyttenes DNA hos voksne, inkludert gravide kvinner, som tar zidovudin som behandling mot HIV-1-infeksjon, eller for å forebygge overføring av virus fra mor til barn. Zidovudin ble også inkorporert i leukocyttenes DNA i blod fra navlestreng hos spebarn fra zidovudin-behandlede mødre. En transplacental gentoksisitetsstudie gjennomført på aper sammenliknet zidovudin alene med kombinasjonen av zidovudin og lamivudin ved human-ekvivalente eksponeringer. Studien viste at fostre eksponert *in utero* for kombinasjonen opprettholdt et høyere nivå av nukleosid analogt-DNA inkorporert i multiple føtale organer, og beviste at telomerer forkortes mer enn hos dem eksponert for zidovudin alene. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Det karsinogene potensialet av en kombinasjon av lamivudin og zidovudin er ikke undersøkt.

I langtids karsinogenitetsstudier på rotter og mus viste ikke lamivudin noe karsinogent potensiale.

I orale karsinogenitetsstudier med zidovudin til mus og rotter ble det observert senforekomster av vaginale epitelumorer. En senere studie av intravaginal karsinogenisitet bekrefter hypotesen om at langvarig lokal eksponering av gnagerens vaginal-epitel med høye konsentrasjoner av umetabolisert zidovudin i urin ga vaginale tumorer. Det var ingen andre zidovudinrelaterte tumorer i noen av kjønnene hos noen av artene som ble undersøkt.



I tillegg er to studier på transplacental karsinogenisitet utført på mus. I en av studiene, utført av US National Cancer Institute, ble maksimal tolererte doser zidovudin gitt til drektige mus fra dag 12 til 18 i drektighetsperioden. Et år etter fødselen var det en økning i antallet tumorer i lunger, lever og hunnens reproduksjonskanal i avkommet som var eksponert for den høyeste dosen (420 mg/mg kroppsvekt).

I en annen studie ble zidovudin gitt til mus i doser opptil 40 mg/kg i 24 måneder, eksponering begynte prenatalt på dag 10 i drektighetsperioden. Behandlingsrelaterte funn var begrenset til senforekomster av vaginale epiteltumorer, som ble sett med samme insidens og til samme tid som i standard oral karsinogenisitsstudie. Den andre studien ga dermed ingen holdepunkter for at zidovudin virker som et transplacental karsinogen.

Selv om den kliniske relevansen av funnene er ukjent antyder disse dataene at den potensielle kliniske nytten veier opp for en karsinogen risiko hos mennesker.

I reproduksjonstoksiske studier er lamivudin vist å forårsake økning i tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lav systemisk eksponering (sammenlignbar med eksponering av mennesker), men ikke hos rotter selv ved svært høy systemisk eksponering. Zidovudin hadde tilsvarende effekt i begge artene, men kun ved svært høy systemisk eksponering. Lamivudin var ikke teratogen i dyrestudier. Maternalt toksiske doser zidovudin gitt til rotter under organogenesen resulterte i økt forekomst av misdannelser, men det var ingen bevis for fosterskader ved lavere doser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

*Tablettkjerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460),  
natriumstivelseglykolat,  
kolloidal silikondioksid,  
magnesiumstearat.

*Filmdrasjering:*

Hypromellose (E464),  
Titandioksid (E171),  
makrogol 400,  
polysorbat 80.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kartonger som inneholder opak polyvinylklorid/folie blister pakninger. Kartonger som inneholder hvit plastboks (HDPE) med barnesikret lokk. Hver pakning inneholder 60 filmdrasjerte tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 1998  
Dato for siste fornyelse: 13. februar 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO:**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Glaxo Operations UK Limited,  
(på markedet som Glaxo Wellcome Operations),  
Priory Street,  
Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ,  
Storbritannia

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter  
Med delestrek

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/98/058/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

combivir

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter  
Med delestrek

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/98/058/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter  
Med delestrek

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/98/058/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

combivir

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Combivir 150 mg/300 mg tablett  
lamivudin/zidovudin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Combivir 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte *lamivudin/zidovudin*

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Combivir er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Combivir
3. Hvordan du bruker Combivir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Combivir
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Combivir er, og hva det brukes mot**

**Combivir brukes til å behandle HIV (Human Immunodeficiency Virus) infeksjon hos voksne og barn.**

Combivir inneholder to virkestoff som brukes til å behandle HIV infeksjon: lamivudin og zidovudin. Disse tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler, som kalles *nukleosidanalogue reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Combivir kurerer ikke HIV-infeksjonen fullstendig; det reduserer antall HIV-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Combivir på samme måte. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Combivir**

##### **Bruk ikke Combivir**

- hvis du er **allergisk** overfor lamivudin eller zidovudin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har **veldig lavt antall røde blodceller** (anemi) eller **veldig lavt antall hvite blodceller** (*nøytropeni*).

➔ **Kontakt legen din** hvis du tror noe av dette gjelder deg.

##### **Vis forsiktighet ved bruk av Combivir**

Noen mennesker som behandles med Combivir eller annen kombinasjonsbehandling for HIV har større risiko for alvorlige bivirkninger. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:

- hvis du har hatt en **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon, ikke stopp Combivir uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det, siden din hepatitt kan komme tilbake)

- hvis du har en **nyresykdom**
- hvis du er alvorlig **overvektig** (spesielt hvis du er en kvinne)

➔ **Snakk med legen din hvis noe av dette gjelder for deg.** Legen din vil avgjøre om virkestoffene passer for deg. Du kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver mens du tar legemidlet. Se avsnitt 4 for mer informasjon.

### Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen mennesker som tar legemidler for HIV infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlig. Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på når du tar Combivir

➔ **Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

### Beskytt andre mennesker

HIV infeksjon smitter ved seksuell kontakt med en person som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av injeksjonsnåler). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

### Andre legemidler og Combivir

**Fortell legen din eller apotek dersom du bruker andre legemidler** eller nylig har brukt andre legemidler, inkludert naturligemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Du må huske å fortelle legen din eller apoteket hvis du begynner å ta et nytt legemiddel mens du bruker Combivir.

### Disse legemidlene bør ikke tas sammen med Combivir:

- andre legemidler som inneholder lamivudin, til behandling av **HIV-infeksjon eller hepatitt B-infeksjon**
- emtricitabin, til behandling av **HIV-infeksjon**
- stavudin til behandling av **HIV infeksjon**
- ribavirin eller injeksjoner av ganciklovir til behandling av **virusinfeksjoner**
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum
- kladribin til behandling av **hårceleukemi**

**Fortell legen din det** hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

**Noen legemidler kan gi en større sannsynlighet for at du får bivirkninger eller at bivirkningene forverres.** Disse inkluderer:

- natriumvalproat til behandling av **epilepsi**
- interferon til behandling av **virusinfeksjoner**
- pyrimetamin til behandling av **malaria** og andre parasittinfeksjoner
- dapson til forebygging av **lungebetennelse** (pneumoni) og behandling av hudinfeksjoner
- flukonasol eller flucytosin til behandling av **soppinfeksjoner** slik som **Candida**
- pentamidin eller atovakvon til behandling av parasittinfeksjoner slik som *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (ofte referert til som **PCP**)
- amfotericin eller kotrimoksazol til behandling av **sopp og bakterielle infeksjoner**
- probenecid til behandling av **gikt** og tilsvarende tilstander og gitt sammen med noen antibiotika for å gjøre dem mer effektive
- **metadon** brukt som **heroinsubstitutt**
- vinkristin, vinblastin eller doksorubicin til behandling av **kreft**

➔ **Snakk med legen din** hvis du tar noen av disse.

### Noen legemidler interagerer med Combivir



Disse inkluderer:

- **klaritromycin**, et antibiotikum

hvis du tar klaritromycin, ta dosen din minst 2 timer før eller etter du tar Combivir.

- **fenytoin** til behandling av **epilepsi**

**Snakk med legen din** hvis du tar fenytoin. Din lege kan ha behov for tettere oppfølging av deg mens du tar Combivir.

- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder **sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer** (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig.

**Snakk med legen din** eller apotek dersom du blir behandlet med noen av disse.

### Graviditet

Hvis du er gravid, hvis du blir gravid eller hvis du planlegger å bli gravid, snakk med legen din om risiko og fordeler for deg og barnet ditt med å ta Combivir.

Combivir og andre tilsvarende legemidler kan forårsake bivirkninger i ufødte barn. Hvis du har tatt Combivir i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

### Amming

**Kvinner som er HIV-positive må ikke amme** fordi HIV infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Combivir kan også skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller tenker å amme:

➔ **Snakk med legen din umiddelbart**

### Kjøring og bruk av maskiner

**Combivir kan gjøre deg svimmel** og gi andre bivirkninger som kan gjøre deg mindre oppmerksom.

➔ **Ikke kjør eller ta i bruk maskiner** uten at du føler deg bra.

## 3. Hvordan du bruker Combivir

**Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Combivir tabletter skal svelges med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene hele, kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke, og ta hele dosen straks.

### Ha regelmessig kontakt med legen din.

Combivir hjelper deg til å kontrollere din tilstand. Du må ta det hver dag for å hindre en forverrelse av sykdommen. Du kan fremdeles utvikle andre infeksjoner og sykdommer knyttet til HIV infeksjon.

➔ **Hold kontakt med legen din og ikke stopp å ta Combivir** uten at din lege har fortalt deg at du skal det.

### Hvor mye skal du ta

#### Voksne og unge 30 kg eller mer

**Den vanlige dosen av Combivir er en tablett to ganger daglig.**

Ta tablettene regelmessig med 12 timer mellom hver tablett.

### **Barn som veier mellom 21 og 30 kg**

Vanlig startdose av Combivir er ½ tablett om morgenen og en hel tablett om kvelden.

### **Barn som veier mellom 14 kg og 21 kg**

Vanlig startdose av Combivir er ½ tablett om morgenen og ½ tablett om kvelden.

Til barn som veier mindre enn 14 kg bør lamivudin og zidovudin (som er virkestoffene i Combivir) tas som separate preparater i henhold til forskrevet dosering for disse produktene.

### **Dersom du tar for mye av Combivir**

Om du ved et uhell tar for mye Combivir bør du kontakte legen din eller apoteket, eller kontakte nærmeste legevakt for mer informasjon.

### **Dersom du har glemt å ta Combivir**

Dersom du har glemt å ta en dose Combivir må du ta den så fort du husker det og så fortsette som før. Ta ikke en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Behandling med Combivir kan ofte føre til tap av fett fra ben, armer og ansikt (lipoatrofi). Det er vist at dette tapet av kroppsfett ikke snus fullstendig etter at behandlingen med zidovudin avsluttes. Legen din vil jevnlig undersøke om du har tegn på lipoatrofi. Hvis du oppdager tap av fett fra bena, armene eller ansiktet så fortell det til legen. Hvis slike tegn oppstår, skal Combivir behandlingen stoppes og HIV behandlingen endres.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved behandling av HIV-infeksjon er det ikke alltid mulig å slå fast om bivirkningene som oppstår skyldes Combivir, andre medisiner du tar samtidig, eller selve HIV-infeksjonen. **På grunn av dette er det veldig viktig at du informerer legen din om enhver forandring i helsetilstanden din.**

**I tillegg til bivirkningene listet opp under for Combivir** kan også andre tilstander utvikles i løpet av kombinasjonsbehandling for HIV.

→ Det er viktig å lese informasjonen senere i dette avsnittet under "Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV".

### **Svært vanlige bivirkninger**

Disse kan oppstå hos **flere enn 1 av 10** pasienter:

- hodepine
- kvalme

### **Vanlige bivirkninger**

Disse kan inntreffe hos **opptil 1 av 10** pasienter:

- oppkast
- diaré
- magesmerter

- appetittløshet
- svimmelhet
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy temperatur)
- generell følelse av ubehag
- søvnproblemer (*insomni*)
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- hoste
- irritert eller rennende nese
- hudutslett
- hårtap (*alopeci*).

Vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- et lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni* eller *leukopeni*)
- økning av nivået av leverenzymmer
- økt mengde *bilirubin* i blodet (en substans produsert i leveren) som kan gjøre at huden din ser gulaktig ut.

### Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan inntreffe hos **opptil 1 av 100** pasienter.

- kortpustethet
- oppblåsthet i magen (*flatulens*)
- kløe
- muskelsvakhet

En mindre vanlig bivirkning som kan vises i en blodprøve er:

- et redusert antall celler involvert i blodkoagulasjonen (*trombocytopeni*) eller alle typer blodceller (*pancytopeni*).

### Sjeldne bivirkninger

Disse kan inntreffe hos **opptil 1 av 1000** pasienter:

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelser av ansikt, tunge eller svelg som kan gjøre det vanskelig å svelge eller puste
- leversykdom slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet, se neste avsnitt "Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV")
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- brystmerter: sykdom i hjertemuskelen (*kardiomyopati*)
- små anfall (*krampetrekninger*)
- deprimert eller engstelig, vanskeligheter med å konsentrere seg, døsigheit
- fordøyelsesvansker, smaksforstyrrelser
- fargeforandring av dine negler, din hud eller huden på innsiden av munnen din
- influensaliknende symptomer – frysing og svetting
- prikkende følelse i huden (nålstikk)
- følelse av svakhet i lemmene
- nedbrytning av muskelvev
- nummenhet
- oftere trang til å urinere
- forstørrede bryster hos menn

Sjeldne bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- en økning i enzymet kalt *amylase*
- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*aplasti av røde blodceller*)

### **Svært sjeldne bivirkninger**

Disse kan inntreffe hos **opptil 1 av 10 000 pasienter**:

En svært sjelden bivirkning som kan vises i blodprøver er:

- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde eller hvite blodceller (*aplastisk anemi*)

### **Hvis du merker noen av disse bivirkningene**

- ➔ **Kontakt legen din eller apoteket** hvis noen av disse bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme eller hvis du merker bivirkninger som ikke er listet opp i dette pakningsvedlegget.

### **Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV**

Kombinasjonsbehandling slik som Combivir kan føre til at andre tilstander kan utvikle seg i løpet av behandlingen for HIV.

### **Gamle infeksjoner kan blusse opp igjen**

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har svakt immunsystem og har økt sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan de oppleve at gamle, skjulte infeksjoner kan blusse opp og forårsake tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene er sannsynligvis forårsaket av at kroppens immunsystem blir sterkere og begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får noen av disse symptomene mens du tar Combivir:

- ➔ **Snakk med legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner for infeksjonen uten at legen din har fortalt deg at du skal det.

### **Melkesyreacidose er en sjelden, men alvorlig bivirkning**

Noen mennesker som bruker Combivir utvikler en tilstand kalt melkesyreacidose samtidig med en forstørret lever.

Melkesyreacidose forårsakes av opphopning av melkesyre i kroppen. Det er sjeldent og hvis det oppstår utvikler det seg vanligvis etter noen få måneders behandling. Tilstanden forårsaker svikt i indre organer og kan være livstruende. Det er mer sannsynlig at melkesyreacidose utvikles hos personer som har en leversykdom eller er svært overvektige, spesielt kvinner.

### **Tegn på melkesyreacidose inkluderer:**

- dyp, hurtig, tung pust
- søvnighet
- nummenhet eller svakhet i lemmene
- kvalme, oppkast
- magesmerter

I løpet av behandlingen vil din lege følge opp tegn og symptomer på melkesyreacidose. Hvis du har noen av disse symptomene listet over eller noen av symptomene bekymrer deg:

- ➔ **Ta kontakt med legen din så raskt som mulig.**

## Du kan oppleve å få benproblemer

Noen mennesker som tar kombinasjonsbehandling for HIV utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Med denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet. Man kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom man har tatt kombinasjonsbehandling i lang tid
- dersom man tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom man drikker alkohol
- dersom immunsystemet er svært svakt
- dersom man er overvektig

### Tegn på osteonekrose inkluderer:

- stivhet i leddene
- verking og smerte (spesielt i hofte, kne og skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

➔ **Snakk med legen din.**

## Andre endringer som kan vises i blodprøver

Kombinasjonsbehandling for HIV kan også forårsake:

- økte nivåer av melkesyre i blodet som i sjeldne tilfeller kan føre til melkesyreacidose

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Combivir

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Combivir

Virkestoffer er lamivudin og zidovudin. Andre innholdsstoffer er:

- *Tablettkjerne:* Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (glutenfritt), magnesiumstearat, kolloidal silisiumdioksid.
- *Filmdrasjering:* Hypromellose, titandioksid, makrogol 400 og polysorbat 80.

### Hvordan Combivir ser ut og innholdet i pakningen:

Combivir filmdrasjerte tabletter leveres i kartonger som inneholder blisterpakninger eller plastbokser med barnesikret lokk. Hver pakning inneholder 60 filmdrasjerte tabletter. De er hvite til offwhite kapselformede tabletter med delestrek, og merket med koden "GXFC3" på begge sidene.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

### Tilvirker

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

eller

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### **Danmark**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)

### **Nederland**

ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viivhealthcare.com](mailto:contact-nl@viivhealthcare.com)

### **Eesti**

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

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Österreich**

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

**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](mailto:viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

**România**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[recepcia.sk@gsk.com](mailto:recepcia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>