

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Combivir 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg zidovudin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 150 mg/300 mg-tablett innehåller 0,945 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett

Vita, kapselformade, filmdragerade tabletter med brytskåra och med ingravering ”GXFC3” på båda sidorna.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Combivir är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling av infektioner orsakade av humant immunbristvirus (HIV) (se avsnitt 4.2).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling bör initieras endast av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Combivir kan tas med eller utan mat.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas. För patienter som inte kan svälja tabletter kan tabletterna krossas och tillsättas i en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

Vuxna och ungdomar som väger  $\geq 30$  kg

Rekommenderad dosering av Combivir är 1 tablett 2 gånger dagligen.

Barn som väger mellan 21 kg och 30 kg

Den rekommenderade dosen av Combivir är en halv tablett på morgonen och en hel tablett på kvällen.

Barn som väger från 14 till 21 kg

Den rekommenderade dosen av Combivir är en halv tablett två gånger dagligen.

Doseringsregim för barn som väger 14-30 kg baseras primärt på farmakokinetisk modellering som stöds av data från kliniska studier där de individuella komponenterna lamivudin och zidovudin används. Överexponering av zidovudin kan inträffa med den föreslagna doseringsrekommendationen. Därför är noggrann säkerhetsövervakning berättigad hos dessa patienter. Om gastrointestinal

intolerans inträffar hos patienter som väger 21-30 kg kan en alternativ doseringsregim med en halv tablett tre gånger dagligen prövas för att förbättra tolerabiliteten.

Combivir tabletter ska inte ges till barn som väger mindre än 14 kg eftersom dosen inte kan justeras efter barnets vikt på ett lämpligt sätt. Dessa patienter ska ta lamivudin och zidovudin som separata läkemedel enligt ordinerade doseringsrekommendationer för dessa produkter. För dessa patienter och för patienter som inte kan svälja tabletter, finns orala lösningar av lamivudin och zidovudin.

Om behandlingen med en av de aktiva substanserna i Combivir måste avslutas, eller dosen reduceras, finns separata beredningar av lamivudin och zidovudin tillgängliga som tabletter/kapslar och oral lösning.

#### Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av lamivudin och zidovudin ökar vid nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance (se avsnitt 4.4). Eftersom dosjustering kan bli nödvändig rekommenderas att till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) ge lamivudin och zidovudin som separata preparat. Information finns i produktresuméerna för respektive läkemedel.

#### Nedsatt leverfunktion

Begränsade data från patienter med cirros tyder på att ackumulation av zidovudin kan förekomma hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av minskad glukuronidering. Data från patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion har visat att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Eftersom dosjustering av zidovudin kan behövas, rekommenderas att lamivudin och zidovudin ges som separata preparat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Information finns i produktresuméerna för respektive läkemedel.

#### Dosjustering till patienter med hematologiska biverkningar

Dosjustering av zidovudin kan vara nödvändig om hemoglobinhalten sjunker till under 90 g/l eller 5,59 mmol/l eller om neutrofilantalet sjunker till under  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.3 och 4.4). Eftersom Combivir inte kan dosjusteras bör zidovudin och lamivudin ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

#### Dosering hos äldre

Specifika data saknas. Emellertid bör i denna åldersgrupp speciell hänsyn tas till åldersrelaterade förändringar såsom försämrad njurfunktion och förändrade hematologiska värden.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller övriga innehållsämnen som anges i avsnitt 6.1.

Zidovudin är kontraindicerat till patienter med extremt lågt antal neutrofila granulocyter ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) eller extremt låg hemoglobinhalt ( $< 75$  g/l eller 4,65 mmol/l). Combivir är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

De speciella varningar och försiktighetsmått som är relevanta för både lamivudin och zidovudin har inkluderats i detta avsnitt. Inga ytterligare varningar eller försiktighetsmått har tillkommit för kombinationen Combivir.

I fall där dosjustering är nödvändig rekommenderas att lamivudin och zidovudin ges som separata preparat (se avsnitt 4.2). I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Samtidig användning av stavudin och zidovudin bör undvikas (se avsnitt 4.5).

### Opportunistiska infektioner

Patienter som erhåller Combivir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet fortsatt ska kontrolleras noggrant av läkare med erfarenhet av behandling av hivinfektion.

### Hematologiska biverkningar

Anemi, neutropeni och leukopeni (vanligen sekundärt till neutropeni) kan förväntas hos patienter som behandlas med zidovudin. Dessa blodbiverkningar uppträdde mera frekvent vid högre zidovudindoser (1200-1500 mg/dag) och hos patienter med dålig kvarvarande benmärgsfunktion före behandlingen, särskilt hos patienter med avancerad hivsjukdom. Blodstatus bör därför följas noggrant (se avsnitt 4.3) hos patienter som får Combivir. Dessa hematologiska effekter observeras vanligtvis inte förrän efter fyra till sex veckors behandling. För patienter med avancerad symtomatisk hivsjukdom rekommenderas i regel blodprovstagning åtminstone var 14:e dag under de tre första behandlingsmånaderna och därefter minst en gång i månaden.

Hos patienter med tidig hivsjukdom är hematologiska biverkningar ovanliga. Beroende på patientens allmäntillstånd kan kontroll av blodstatus utföras mindre ofta, t ex en gång per månad till en gång var tredje månad. För övrigt kan dosen zidovudin behöva justeras om grav anemi eller myelosuppression utvecklas under Combivir-behandling, eller hos de patienter som redan från början har benmärgspåverkan, t ex hemoglobin <90 g/l (5,59 mmol/l) eller antal neutrofila granulocyter <1,0x10<sup>9</sup>/l (se avsnitt 4.2). Eftersom Combivir inte kan dosjusteras, bör zidovudin och lamivudin ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

### Pankreatit

Enstaka fall av pankreatit har förekommit under behandling med lamivudin och zidovudin. Det är emellertid inte säkerställt om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Combivir ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden, som talar för pankreatit.

### Laktacidosis

Laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av zidovudin. Tidiga symtom (symtomatisk hyperlaktatemi) inkluderande benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktminskning, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inkluderande muskelsvaghet).

Laktacidosis har hög mortalitet och kan associeras med pankreatit och lever- eller njursvikt.

Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några eller flera månaders behandling.

Behandlingen med zidovudin ska avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabolisk acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande nivåer av aminotransferaser.

Försiktighet bör iaktas vid behandling med zidovudin till patienter (framförallt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom och leversteatos (inkluderande vissa läkemedel och alkohol). Patienter som samtidigt har en hepatit C-infektion och behandlas med alfa-interferon och ribavirin kan utgöra en speciell riskgrupp.

Patienter med ökad risk ska följas noga.

### Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

### Lipoatrofi

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilket har kopplats till mitokondriell toxicitet. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad är relaterad till kumulativ exponering. Denna fettförlust, som är mest synlig i ansikte, på armar, ben och skinkor, är troligen inte reversibel vid byte till en regim utan zidovudin. Patienterna ska regelbundet utvärderas för tecken på lipoatrofi under behandling med zidovudin och zidovudinnehållande produkter (Combivir och Trizivir). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regim.

### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

### Leversjukdom

Om lamivudin används samtidigt för behandling av hiv och hepatit B-virus (HBV), finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för Zeffix.

Säkerhet och effekt av zidovudin har inte fastställts hos patienter med leversjukdom.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Combivir avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med HBV rekommenderas att laboratorieprover tas under 4 månader på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

#### Patienter med samtidig infektion med hepatit C-virus

Samtidig användning av ribavirin och zidovudin är inte rekommenderad på grund av ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5).

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Combivir ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller emtricitabin.

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Administrering till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Combivir kan exponeringen (AUC) för lamivudin vara 1,6-3,3 gånger högre än hos patienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Det finns inga säkerhetsdata från randomiserade, kontrollerade studier som jämför Combivir med de enskilda komponenterna hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som fått dosjusterat lamivudin. I de ursprungliga registreringsstudierna av lamivudin i kombination med zidovudin var högre exponeringar av lamivudin förenade med högre frekvenser av hematologiska toxiciteter (neutropeni och anemi), även om utsättning på grund av neutropeni och anemi förekom hos <1 % av patienterna för vardera biverkning. Andra lamivudinrelaterade biverkningar (t.ex. gastrointestinala rubbningar och leverpåverkan) kan förekomma.

Patienter med ihållande kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Combivir ska övervakas för lamivudinrelaterade biverkningar, i synnerhet hematologiska toxiciteter. Om ny eller förvärrad neutropeni eller anemi utvecklas, är en dosjustering av lamivudin indikerad i enlighet med förskrivningsinformationen för lamivudin, vilket inte kan uppnås med Combivir. Combivir bör sättas ut och behandlingsregimen sättas samman med användning av de enskilda komponenterna.

#### Hjälpämnen

##### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Combivir innehåller lamivudin och zidovudin och därför kan alla tidigare observerade interaktioner för respektive substans inträffa även med Combivir. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt signifikanta interaktioner mellan lamivudin och zidovudin.

Zidovudin metaboliseras huvudsakligen via UDP-glukuronyltransferas-enzym (UGT-enzym) och samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzym kan påverka exponeringen av zidovudin. Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal sekretion av lamivudin i urinen medieras genom organiska katjontransportörer (OCT); samtidig administrering av lamivudin och OCT-hämmare eller nefrotoxiska läkemedel av kan öka exponeringen av lamivudin.

Lamivudin och zidovudin metaboliseras inte till någon betydande grad via cytokrom P450-enzym (såsom CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6) och de hämmar eller inducerar inte heller detta enzym-system. Således är risken liten för interaktioner med antiretrovirala proteashämmare, icke-nukleosidanaloger och andra läkemedel som metaboliseras via de viktigaste cytokrom P450-enzymerna.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Listan nedan ska inte ses som fullständig, men är representativ för de studerade klasserna.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL</b>		
didanosin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
didanosin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
stavudin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Kombinationen rekommenderas inte.
stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonism av anti-hivaktivitet mellan stavudin och zidovudin kan resultera i en minskad effektivitet av båda läkemedlen.	
<b>LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER</b>		
atovakvon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
atovakvon/zidovudin (750 mg två gånger dagligen med mat /200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 33 % atovakvon AUC ↔	
klaritromycin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Administreringen av Combivir och klaritromycin ska separeras med minst 2 timmar.
klaritromycin/zidovudin (500 mg två gånger dagligen/100 mg var 4:e timme)	zidovudin AUC ↓ 12 %	
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) /lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/ 300 mg som engångsdos)	lamivudin AUC ↑ 40 %  trimetoprim AUC↔ sulfametoxazol AUC↔  (hämmning av organiska katjontransportörer)	Ingen dosjustering av Combivir är nödvändig om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)  När samtidig administrering med co-trimoxazol är befogad ska patienten stå under klinisk övervakning. Höga doser av trimetoprim/sulfametoxazol
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	

		som används vid behandling av <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoni (PCP) och toxoplasmos har inte studerats och ska undvikas.
<b>Läkemedel efter terapiområde</b>	<b>Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)</b>	<b>Rekommendation gällande samtidig administrering</b>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
flukonazol/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
flukonazol/zidovudin (400 mg en gång dagligen/200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 74 %  (hämmning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
<b>MEDEL MOT MYKOBAKTERIER</b>		
rifampicin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering
rifampicin/zidovudin (600 mg en gång dagligen/200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↓ 48 %  (induktion av UGT)	
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
fenobarbital/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering
fenobarbital/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.  Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	
fenytoin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Övervaka fenytoin-koncentrationerna.
fenytoin/zidovudin	fenytoin AUC ↑↓	
valproinsyra/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
valproinsyra/zidovudin (250 mg eller 500 mg tre gånger dagligen/100 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 80 %  (hämmning av UGT)	Övervakning med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
<b>Läkemedel efter terapiområde</b>	<b>Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)</b>	<b>Rekommendation gällande samtidig administrering</b>
<b>ANTIISTAMINER (HISTAMIN H1-RECEPTORANTAGONISTER)</b>		
ranitidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	Ingen dosjustering är nödvändig.



ranitidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
cimetidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	Ingen dosjustering är nödvändig.
cimetidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Kladribin/Lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin <i>in vitro</i> , vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin.	Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
metadon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	

metadon/zidovudin (30 till 90mg en gång dagligen /200 mg var 4:e timma)	zidovudin AUC ↑43 % Metadon AUC ↔	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.  Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).  Dosjustering av metadon är för de flesta patienter troligen inte nödvändig; för vissa kan en återinställning av metadon behövas.
<b>URINSYRADRIVANDE LÄKEMEDEL</b>		
probenecid/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
probenecid/zidovudin (500 mg 4 gånger dagligen/2 mg/kg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 106 % (hämning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
<b>DIVERSE</b>		
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg  lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % Cmax ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Combivir och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

Förkortningar: ↑= ökning; ↓= minskning; ↔= ingen signifikant förändring; AUC= ytan under kurvan för koncentration kontra tid; Cmax= observerad maximal koncentration; CL/F = skenbart oralt clearance

Exacerbation av anemi beroende på ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen för hiv även om den exakta verkningsmekanismen återstår att klargöras. Samtidig användning av ribavirin och zidovudin är inte rekommenderad på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4).

Man bör överväga att byta ut zidovudin i en kombinerad ART-regim om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med känd anamnes på zidovudin-inducerad anemi.

Samtidig behandling, särskilt akut sådan, med potentiellt nefrotoxisk eller benmärgshämmande läkemedel (t ex systemiskt givet pentamidin, dapson, pyrimetamin, co-trimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin och doxorubicin) kan också öka risken för biverkningar av zidovudin. Om behov för samtidig behandling med Combivir och något av dessa läkemedel föreligger ska njurfunktion och hematologiska parametrar följas särskilt noggrant. Doseringen av ett eller flera av läkemedlen ska vid behov reduceras.

Begränsade data från kliniska studier tyder inte på en påtagligt ökad risk för biverkningar av zidovudin vid kombinationsbehandling med co-trimoxazol (se interaktionsinformation ovan avseende lamivudin och co-trimoxazol), pentamidin i aerosolform, pyrimetamin och aciklovir i doser som används vid profylax.

#### **4.6 Fertilitet graviditet och amning**

##### Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följdaktig minskning av risk för hiv-överföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor. I det här fallet, har zidovudin-behandling av gravida kvinnor, följt av behandling av det nyfödda barnet, visats minska överföring av hiv från moder till foster. En stor mängd data från gravida kvinnor som tagit lamivudin eller zidovudin visar inte på någon missbildande toxicitet (mer än 3000 utfall vardera från exponering under första trimestern, av vilka över 2000 utfall inkluderade exponering för både lamivudin och zidovudin). Baserat på den nämnda stora mängden data är risken för missbildning hos människa osannolik.

De aktiva ämnena i Combivir kan hämma cellulär DNA-replikation, då zidovudin har visats vara en transplacentär karcinogen i en djurstudie och abakavir har visats vara karcinogen i en djurmodell (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med läkemedel som innehåller lamivudin såsom Combivir och därefter blir gravida, bör man överväga risken av återkommande hepatit vid utsättande av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion: Nukleosid-och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa barn som exponerats för nukleosidanaloger i livmodern och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

##### Amning

Både lamivudin och zidovudin utsöndras i bröstmjölks i likartade koncentrationer som dem som ses i serum.

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (< 4 % av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader.

Efter administrering av en singeldos på 200 mg till hivinfekterade kvinnor var den genomsnittliga koncentrationen av zidovudin likartad i modersmjölk och serum.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

## Fertilitet

Varken zidovudin eller lamivudin har visat tecken på försämrad fertilitet i studier på han- och honråttor. Det finns inga uppgifter om deras inverkan på mänsklig kvinnlig fertilitet. Hos män har zidovudin inte visats påverka antalet spermier, spermernas morfologi eller rörlighet.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier rörande påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner har utförts.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar har rapporterats under behandling av hivsjukdom med lamivudin och zidovudin givet var för sig eller i kombination. För många av dessa kan det vara svårt att avgöra om de är relaterade till lamivudin, zidovudin, något annat läkemedel bland dem som samtidigt ges för behandling av hivinfektionen eller till den underliggande sjukdomen.

Eftersom Combivir innehåller både lamivudin och zidovudin kan man förvänta sig samma typ och svårighetsgrad av biverkningar som finns rapporterat för respektive substans. Inga tecken på ytterligare toxicitet har setts vid samtidig administrering av de båda substanserna.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligtvis i samband med uttalad hepatomegali och leversteatos har rapporterats vid användning av zidovudin (se avsnitt 4.4).

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Patienter som får Combivir ska undersökas ofta och tillfrågas om de upplevt tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Combivir inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

## **Lamivudin**

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Blodet och lymfsystemet

*Mindre vanlig:* Neutropeni och anemi (båda i enstaka fall av grav typ), trombocytopeni.

*Mycket sällsynt:* Erytroblastopeni.

### Metabolism och nutrition

*Mycket sällsynt:* Laktacidosis

### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanlig:* Huvudvärk, sömnlöshet.

*Mycket sällsynt:* Perifer neuropati (eller parestesier).

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Vanlig:* Hosta, symptom från näsan.

### Magtarmkanalen

*Vanlig:* Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.

*Sällsynt:* Pankreatit. Stegringar av amylas i serum.

### Lever och gallvägar

*Mindre vanlig:* Övergående stegringar av leverenzymerna (ASAT, ALAT).

*Sällsynt:* Hepatit.

### Hud och subkutan vävnad

*Vanlig:* Utslag, alopeci.

*Sällsynt:* Angioödem

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Vanlig:* Artralgi, muskelproblem.

*Sällsynt:* Rabdomyolys.

### Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

*Vanlig:* Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

## **Zidovudin**

Biverkningsprofilen tycks vara likartad för vuxna och ungdomar. De allvarligaste biverkningarna är anemi (som kan kräva transfusion), neutropeni och leukopeni. Dessa biverkningar har uppträtt mer frekvent vid högre doser (1200-1500 mg/dag) och hos patienter med avancerad hivsjukdom (särskilt när benmärgsreserven var låg före behandling) samt i synnerhet hos patienter med CD4-tal under 100/mm<sup>3</sup> (se avsnitt 4.4).

Ökad incidens av neutropeni har också observerats hos patienter vars antal neutrofila granulocyter, hemoglobinkoncentrationer och vitamin B<sub>12</sub>-nivåer i serum var låga när zidovudinbehandlingen inleddes.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter kroppssystem, organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som *mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ ), *vanliga* ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), *mindre vanliga* ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), *sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och *mycket sällsynta* ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Blodet och lymfsystemet

*Vanlig:* Anemi, neutropeni och leukopeni.

*Mindre vanlig:* Trombocytopeni och pancytopeni (med benmärgshypoplasi).

*Sällsynt:* Erytroblastopeni.

*Mycket sällsynt:* Aplastisk anemi.

### Metabolism och nutrition

*Sällsynt:* Laktacidosis utan samtidig hypoxemi, anorexi.

### Psykiska störningar

*Sällsynt:* Oro, depression.

### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanlig:* Huvudvärk.

*Vanlig:* Yrsel.

*Sällsynt:* Sömnsvårigheter, parestesier, somnolens, nedsatt intellektuell skärpa, kramper.

### Hjärtat

*Sällsynt:* Kardiomyopati.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanlig:* Dyspné.

*Sällsynt:* Hosta.

### Magtarmkanalen

*Mycket vanlig:* Illamående.

*Vanlig:* Kräkningar, buksmärta, diarré.

*Mindre vanlig:* Flatulens.

*Sällsynt:* Pigmentering av munslemhinnan, smakförändringar, dyspepsi, pankreatit.

### Lever och gallvägar

*Vanlig:* Förhöjda blodnivåer av leverenzymmer och bilirubin.

*Sällsynt:* Leverförändringar t ex svår hepatomegali med steatos.

### Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanlig:* Utslag, klåda.

*Sällsynt:* Nagel- och hudpigmentering, urtikaria, svettning.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Vanlig:* Myalgi.

*Mindre vanlig:* Myopati.

### Njurar och urinvägar

*Sällsynt:* Ändrad miktionsfrekvens.

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynt:* Gynekomasti.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanlig:* Sjukdomskänsla.

*Mindre vanlig:* Feber, generaliserad smärta och asteni.

*Sällsynt:* Frysningar, bröstsmärta och influensaliknande syndrom.

Tillgängliga data från både placebokontrollerade och öppna studier tyder på att förekomsten av illamående och andra ofta rapporterade medicinska incidenter genomgående minskar successivt under de första veckorna av zidovudinbehandlingen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Det föreligger begränsad erfarenhet av överdosering med Combivir. Inga specifika tecken eller symtom har identifierats efter akut överdosering med zidovudin eller lamivudin förutom dem som angivits under avsnittet biverkningar.

Om överdosering inträffar ska patienten noggrant övervakas avseende tecken på toxicitet och symtomatisk terapi ska ges vid behov (se avsnitt 4.8). Eftersom lamivudin är dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats. Hemodialys och peritonealdialys har sannolikt endast begränsad effekt på eliminationen av zidovudin men ökar eliminationen av glukuronidmetaboliten. För ytterligare information hänvisas till respektive produktresumé för lamivudin och zidovudin.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

#### Farmakoterapeutisk grupp

Virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer, ATC-kod J05AR01

Lamivudin och zidovudin är nukleosidanaloger som har effekt mot HIV. Dessutom har lamivudin effekt mot hepatit B-virus (HBV). Båda substanserna metaboliseras intracellulärt till respektive aktiva form, lamivudin 5'-trifosfat (TP) och zidovudin 5'-TP. Deras huvudsakliga verkningsmekanism är som kedjeterminatorer ('chain terminators') vid viralt omvänt transkription. Lamivudin-TP och zidovudin-TP är selektiva hämmare av HIV-1- och HIV-2-replikation *in vitro*; lamivudin är också aktivt mot zidovudin-resistenta kliniska isolat av HIV. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin och nevirapin). Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av zidovudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin och interferon-alfa).

HIV-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V-aminosyreförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av viralt omvänt transkriptas (RT). Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos HIV-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudin-resistenta virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

*In vitro*-data antyder att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns

tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga nukleosida omvänt transkriptas-hämmare (NRTIs) att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför ska behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudin-resistent HIV-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudin-resistent HIV-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocyt-makrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller. Resistens mot tymidinanaloger (av vilka zidovudin är en) är väl beskriven och uppkommer genom en stegvis ackumulering av upp till sex specifika mutationer i omvänt HIV-transkriptas vid kodon 41, 67, 70, 210, 215 och 219. Virus förvärvar fenotypisk resistens mot tymidinanaloger genom kombination av mutationer vid kodon 41 och 215 eller genom ackumulering av minst fyra av de sex mutationerna. Dessa tymidinanalogmutationer ensamma orsakar ingen höggradig korsresistens mot någon av de andra nukleosiderna, vilket medger senare användning av vilken som helst av de övriga godkända hämmarna av omvänt transkriptas.

Två mönster av multidrogeresistenta mutationer, det första karaktäriserat av mutationer av omvänt HIV-transkriptas vid kodon 62, 75, 77, 116 och 151 och det andra omfattande en T69S-mutation plus en insertion av ett 6-baspar i samma position, resulterar i en fenotyp som är resistent mot AZT liksom mot övriga godkända NRTIs. Endera av dessa två mutationsmönster för multinukleosidresistens begränsar allvarligt framtida terapeutiska möjligheter.

#### Klinisk erfarenhet

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat HIV-1-virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point" data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Lamivudin och zidovudin har i stor utsträckning använts som komponenter i antiretroviral-kombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass NRTIs eller olika terapiklasser (PIs, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationen.

Kliniska studier visar att lamivudin givet tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling. Personer som redan uppvisar virus med M184V-mutationen och som behandlas med lamivudin och zidovudin och eventuellt även med annan samtidig antiretroviral behandling, erfar också en fördröjning av uppkomst av mutationer som ger resistens mot zidovudin och stavudin (Thymidine Analogue Mutations; TAMs).

Förhållandet mellan HIVs känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg dagligen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för Zeffix). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin dagligen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Lamivudin och zidovudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt 80-85 % och för zidovudin 60-70 %.

En bioekvivalensstudie jämförde Combivir med samtidigt intag av lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg tabletter. Effekten av föda på absorptions hastighet och totalabsorption studerades också. Combivir visade sig vara bioekvivalent med lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg, när dessa gavs som separata tablettberedningar till fastande personer.

Efter intag av en singeldos Combivir av friska frivilliga var medelvärdet (CV) av  $C_{max}$  för lamivudin och zidovudin 1,6 µg/ml (32 %) respektive 2,0 µg/ml (40 %) och motsvarande värden för AUC var 6,1 µg h/ml (20 %) respektive 2,4 µg h/ml (29 %). Medianvärden (range) av  $t_{max}$  för lamivudin och zidovudin var 0,75 (0,5-2,0) timmar respektive 0,5 (0,25-2,0) timmar. Omfattningen av absorptionen av lamivudin och zidovudin ( $AUC_{0-\infty}$ ) och den uppskattade halveringstiden var likartad efter administrering av Combivir med eller utan samtidigt födointag, även om absorptions hastigheten ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) var lägre efter födointag. Baserat på dessa data kan Combivir intas med eller utan föda.

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysiologisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100 % av tablett) omedelbart.

### Distribution

Intravenösa studier med lamivudin och zidovudin har visat att den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 1,3 respektive 1,6 l/kg. Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<36 % bindning till serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbindning är 34 %-38 %. Interaktioner beroende på plasmaproteinbindning förväntas inte förekomma med Combivir.

Data visar att lamivudin och zidovudin passerar till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin och zidovudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12 respektive 0,5. Den verkliga omfattningen av passagen till CNS för lamivudin är okänd liksom dess kliniska betydelse.

### Metabolism

Lamivudin utsöndras i mindre grad via metabolism i levern. Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten beroende på begränsad levermetabolism (5-10 %) och låg grad av bindning till plasmaproteiner.

Huvudmetabolit av zidovudin i både plasma och urin är en 5'-glukuronid. Ungefär 50-80 % av tillförd dos utsöndras i form av denna metabolit via njurarna. 3-amino-3-deoxytymidin (AMT) har identifierats som en av zidovudins metaboliter efter intravenös tillförsel.

### Eliminering

Halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 18-19 timmar. Totalclearance för lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/h/kg. Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna (>70 %) via katjontransportsystemet (organic cationic transport system). Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Dosreduktion är nödvändig för patienter med kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min (se avsnitt 4.2).

Studier med zidovudin givet intravenöst visar att plasmahalveringstiden i genomsnitt är 1,1 timme och totalclearance i genomsnitt 1,6 l/h/kg. Renalt clearance av zidovudin uppskattas till 0,34 l/h/kg vilket talar för glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion via njurarna. Zidovudinkoncentrationerna är förhöjda hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### Farmakokinetik hos barn

Hos barn äldre än 5-6 månader är den farmakokinetiska profilen för zidovudin samma som den hos vuxna. Zidovudin absorberas väl från tarmen och vid alla doseringsnivåer som studerats hos vuxna och barn var biotillgängligheten mellan 60-74 % med ett medelvärde på 65 %. C<sub>ss</sub>max-nivåerna var 4,45 µM (1,19 µg/ml) efter en dos på 120 mg zidovudin (i lösning)/m<sup>2</sup> kroppsytta och 7,7 µM (2,06 µg/ml) vid 180 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. Doseringar på 180 mg/m<sup>2</sup> fyra gånger dagligen till barn gav liknande systemisk exponering (24 timmars AUC 40,0 tim µM eller 10,7 h µg/ml) som doser på 200 mg sex gånger dagligen till vuxna (40,7 h µM eller 10,9 h µg/ml).

Hos sex hivinfekterade barn 2 till 13 år gamla, utvärderades farmakokinetiken för zidovudin i plasma under tiden individerna fick 120 mg/m<sup>2</sup> zidovudin tre gånger dagligen och sedan efter byte till 180 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen. Systemisk exponering (dagligt AUC och C<sub>max</sub>) i plasma för doseringen två gånger dagligen visade sig vara likvärdig den med samma dagliga totaldos men som gavs vid tre doseringstillfällen [Bergshoeff, 2004].

Generellt sett är farmakokinetiken för lamivudin hos barn likartad den hos vuxna. Absolut biotillgänglighet (cirka 55-65 %) reducerades emellertid hos barn under 12 år. Dessutom var systemisk eliminering högre hos yngre barn och minskade med åldern och närmade sig vid 12 års ålder samma värden som för vuxna. På grund av dessa olikheter rekommenderas lamivudindosen 4 mg/kg två gånger dagligen till barn (äldre än tre månader och väger mindre än 30 kg). Denna dos ger en genomsnittlig AUC<sub>0-12</sub> som sträcker sig från cirka 3800 till 5300 ng h/ml. Nya undersökningar visar att exponeringen hos barn under 6 år kan vara reducerad med cirka 30 % jämfört med andra åldersgrupper. För närvarande väntas ytterligare data rörande detta. Nu tillgängliga data tyder inte på att lamivudin är mindre effektivt i denna åldersgrupp.

#### Farmakokinetik under graviditet

Farmakokinetiken för lamivudin och zidovudin hos gravida var likartad den hos icke-gravida kvinnor.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De kliniskt relevanta effekterna av lamivudin och zidovudin i kombination är anemi, neutropeni och leukopeni.

#### Mutagenicitet och karcinogenicitet

Varken lamivudin eller zidovudin är mutagent i bakterietester men i enlighet med andra nukleosidanaloger hämmar de cellulär DNA-replikation i *in vitro* tester på däggdjur såsom muslymfomtestet.

Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav upp till 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de kliniska plasmanivåerna. Zidovudin visade klastogena effekter i ett mikronukleustest efter upprepade orala doser till möss. En studie på perifera blodlymfocyter från förvärvat immunbristsyndrom (AIDS)-patienter som fått zidovudin visade högre antal kromosombrott.

En pilotstudie visades att zidovudin inkorporeras i DNA från kärnan på leukocyter hos vuxna, inkluderande gravida kvinnor, som tar zidovudin för behandling av HIV-1-infektion, eller för att förhindra virustransmission från mor till barn. Zidovudin inkorporerades också i DNA från leukocyter i blod från navelsträngen hos spädbarn till zidovudinbehandlade mödrar. En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalog-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos dem som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Den karcinogena potentialen för lamivudin och zidovudin i kombination har ej undersökts.

I långtidskarcinogenicitetsstudier på råttor och möss visade lamivudin efter oralt intag ingen karcinogenicitet.

I orala karcinogenicitetsstudier av zidovudin på möss och råttor observerades sent uppkomna vaginala epiteliära tumörer. En efterföljande intravaginal karcinogenicitetsstudie bekräftade hypotesen att de vaginala tumörerna var resultatet av en lokal långtidsexponering av gnagarens vaginala epitelium för höga koncentrationer av ometaboliserat zidovudin i urin. Inga andra zidovudinrelaterade tumörer observerades hos något av könen för de aktuella djurslagen.

Ytterligare två transplacentala karcinogenicitetsstudier har genomförts på möss. I en studie, utförd av US National Cancer Institute, gavs zidovudin i maximalt tolererade doser till dräktiga möss från dag 12 till 18 av dräktigheten. Ett år postnalt fann man en ökning av incidensen tumörer i lunga, lever och i den kvinnliga reproduktionskanalen hos avkomman som exponerats för den högsta dosnivån (420 mg/kg kroppsvikt).

I en andra studie gavs möss zidovudin i doser på upp till 40 mg/kg under 24 månader med inledd prenatal exponering från dag 10 av dräktigheten. Behandlingsrelaterade fynd begränsades till sent uppkommande vaginala epiteliära tumörer som sågs i likartad incidens och från samma tidpunkt som i den tidigare redovisade standardmässigt utförda orala karcinogenicitetsstudien. Den andra studien gav således inga bevis för att zidovudin har en transplacentala karcinogen verkan.

Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska nytta överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

I reproduktionstoxikologiska studier har lamivudin påvisats orsaka en ökning av tidig embryodöd hos kaniner vid relativt låg systemisk exponering, jämförbar med den som uppnås hos människa, men inte hos råttor även vid mycket hög systemisk exponering. Zidovudin uppvisade liknande effekt hos båda dessa djurarter, men endast vid mycket hög systemisk exponering. Lamivudin var inte teratogent i djurstudier. Zidovudin givet till råttor i för modern toxiska doser under organogenesen resulterade i en ökad förekomst av missbildningar, men vid lägre doser kunde inga hållpunkter på fosterabnormaliteter observeras.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablett

Mikrokristallin cellulosa (E460),  
natriumstärkelseglykolat,  
kolloidal kiseldioxid,  
magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos (E464),  
titandioxid (E171),  
makrogol 400,  
polysorbat 80

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartonger som innehåller ogenomskinliga polyvinylklorid/folie-blisterförpackningar. Kartonger som innehåller vita plastburkar av polyetylen (HDPE) med barnskyddande lock. Varje förpackningstyp innehåller 60 filmdragerade tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga speciella anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 mars 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 13 februari 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

MM/YYYY

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan skickas in

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Combivir 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter  
Tabletter med brytskåra

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/058/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

combivir

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Combivir 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter  
Tabletter med brytskåra

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/058/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG TILL BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Combivir 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin/zidovudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter  
Tabletter med brytskåra

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/98/058/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

combivir

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Combivir 150 mg/300 mg tablett  
lamivudin/zidovudin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ViiV Healthcare BV

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Combivir 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter *lamivudin/zidovudin*

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Combivir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Combivir
3. Hur du tar Combivir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Combivir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Combivir är och vad det används för**

**Combivir används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.**

Combivir innehåller två aktiva substanser, lamivudin och zidovudin, som används för behandling av hivinfektion. Båda dessa tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI)*.

Combivir botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Combivir på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Combivir**

##### **Ta inte Combivir:**

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller zidovudin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (*se avsnitt 6*)
- om du har **ett mycket lågt antal röda blodkroppar** (*anemi*) eller **ett mycket lågt antal vita blodkroppar** (*neutropeni*).

**Kontrollera med din läkare** om du tror något av detta gäller dig.

##### **Var särskilt försiktig med Combivir**

En del patienter som tar Combivir eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du

har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Combivir utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)

- om du har någon **njursjukdom**
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna).

**Tala med din läkare om något av detta gäller dig.** Din läkare kommer att avgöra om de aktiva substanserna är lämpliga för dig. Du kan behöva extra kontroller, inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. Se avsnitt 4 för mer information.

### Var uppmärksam på viktiga symtom

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Combivir.

**Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

### Andra läkemedel och Combivir

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.**

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Combivir.

### Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Combivir:

- andra läkemedel som innehåller lamivudin, för behandling av **hivinfektion** eller **hepatit B-infektion**
- emtricitabin, för behandling av **hivinfektion**
- stavudin för behandling av **hivinfektion**
- ribavirin eller injektioner av ganciklovir för behandling av **virusinfektioner**
- höga doser av **co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol)**, ett antibiotikum
- kladribin, som används för att behandla **hårcellsleukemi**.

**Tala om för din läkare** om du behandlas med något av dessa läkemedel.

**Vissa läkemedel gör att du blir mer benägen att få biverkningar eller gör att biverkningarna blir värre.** Dessa inkluderar:

- natriumvalproat, för behandling av **epilepsi**
- interferon, för behandling av **virusinfektioner**
- pyrimetamin, för behandling av **malaria** och andra parasitinfektioner
- dapson, för att förhindra **lunginflammation** och behandla hudinfektioner
- flukonazol eller flucytocin, för behandling av **svampinfektioner** som t ex **candida**
- pentamidin eller atovakvon, för behandling av parasitinfektioner som t ex *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad **PCP**)
- amfotericin eller co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol), för behandling av **svamp- och bakterieinfektioner**
- probenecid, för behandling av **gikt** och liknande tillstånd, och som ges tillsammans med antibiotika för att öka effektiviteten
- **metadon**, använt som **heroinsubstitut**
- vinkristin, vinblastin eller doxorubicin, för behandling av **cancer**.

**Tala om för din läkare** om du använder något av dessa läkemedel.

### Vissa läkemedel påverkar och påverkas av Combivir

Dessa inkluderar:

- **klaritromycin**, ett antibiotikum

Om du tar klaritromycin, ta din dos minst 2 timmar innan eller efter du tar Combivir.

- **fenytoin**, för behandling av **epilepsi**.

**Tala om för din läkare** om du tar fenytoin. Det kan hända att din läkare behöver kontrollera dig medan du tar Combivir.

- läkemedel (vanligen vätskor) innehållande **sorbitol och andra sockeralkoholer** (som xylitol, mannitol, laktitol och maltitol), om de tas regelbundet.

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du behandlas med något av dessa läkemedel.

### **Graviditet**

Om du är gravid, blir gravid eller planerar att bli gravid, tala med din läkare om riskerna och fördelarna med att ta Combivir under din graviditet.

Combivir och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet.

Om du har tagit Combivir under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

### **Amning**

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Combivir kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Combivir kan göra dig yr och har andra biverkningar som gör dig mindre uppmärksam.

**Kör inte bil och hantera inte maskiner** om du inte mår bra.

### **Combivir innehåller natrium**

- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Combivir**

**Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.** Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj tabletterna med lite vatten. Combivir kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tabletterna hela kan du krossa och blanda dem med en liten mängd mat eller dryck och ta hela dosen omedelbart.

### **Håll regelbunden kontakt med din läkare**

Combivir hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

**Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Combivir** utan läkarens inrådan.

### **Hur mycket du ska ta**

**Vuxna och barn som väger 30 kg eller mer:**

**Den vanliga dosen av Combivir är en tablett två gånger dagligen.**

Ta tabletterna på regelbundna tider med ungefär 12 timmars mellanrum.

**Barn som väger mellan 21 kg och 30 kg:**

Den vanliga startdosen för Combivir är en halv (½) tablett på morgonen och en hel tablett på kvällen.

#### **Barn som väger mellan 14 kg och 21 kg:**

Den vanliga startdosen för Combivir är en halv tablett (½) på morgonen och en halv (½) tablett på kvällen.

Barn som väger mindre än 14 kg ska ta lamivudin och zidovudin (de aktiva substanserna i Combivir) som separata läkemedel.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Combivir**

Om du av misstag tagit för mycket Combivir, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

#### **Om du har glömt att ta Combivir**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **4. Eventuella biverkningar**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Behandling med Combivir orsakar ofta förlust av fett på benen, armarna och i ansiktet (lipoatrofi). Det har visat sig att sådan förlust av kroppsfett kanske inte går tillbaka helt när behandlingen med zidovudin har avslutats. Din läkare kommer att leta efter tecken på lipoatrofi. Tala om för läkaren om du märker att mängden fett minskar på benen, armarna och i ansiktet. När sådana tecken uppträder ska du sluta ta Combivir och få annan hiv-behandling.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Combivir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

**Liksom biverkningarna som nämns nedan för Combivir** kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen i nedanstående avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”.

#### **Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående.

#### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- kräkningar
- diarré
- buksmärta
- aptitlöshet
- yrsel
- trötthet, orkeslöshet

- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- muskelsmärta och obehag
- ledsmärta
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

Vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprover är:

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni* eller *leukopeni*)
- stegring av leverenzymnivåer
- höjning av *bilirubinvärdet* (en substans som produceras av levern) i blodet, vilket kan gulfärga din hud.

### Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

- andfåddhet
- gaser i magen (*flatulens*)
- klåda
- muskelsvaghet.

En mindre vanlig biverkning som kan påvisas i blodprover är:

- en minskning av antalet blodceller som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*) eller av alla typer av blodceller (*pancytopeni*).

### Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg och som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstörd lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*)
- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet, se nästa avsnitt, ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”)
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- *bröstmärta; sjukdom i hjärtmuskulaturen (kardiomyopati)*
- *krampanfall*
- *depression* eller ångest, koncentrationssvårigheter, dåsighet
- dålig matsmältning, smakerändringar
- färgförändringar av naglarna, huden eller slemhinnan på insidan av munnen
- influensaliknande symtom – frossa och svettningar
- domningar och stickningar i huden
- svaghetskänsla i armar och ben
- nedbrytning av muskelvävnad
- domningar
- ökad urineringsfrekvens
- bröstförstoring hos män.

Sällsynta biverkningar som kan påvisas vid blodprover är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas
- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*erytroblastopeni*).

### Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprover är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda eller vita blodkroppar (*aplastisk anemi*).

### **Om du får biverkningar**

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

### **Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv**

Kombinationsbehandling såsom Combivir kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

### **Gamla infektioner kan blossa upp**

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Combivir:

**Tala med din läkare omgående.** Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

### **Laktacidosis är en sällsynt men allvarlig biverkning**

Vissa patienter som tar Combivir utvecklar ett tillstånd som kallas laktacidosis, i kombination med förstörd lever.

Laktacidosis orsakas av en ansamling av mjölksyra i kroppen. Detta tillstånd är sällsynt och om det inträffar utvecklas det vanligen efter några få månaders behandling. Det kan vara livshotande och orsaka svikt av inre organ. Risken för att laktacidosis utvecklas är större hos patienter som har leversjukdom, eller vid kraftig övervikt, speciellt hos kvinnor.

### **Kännetecknen på laktacidosis innefattar:**

- djup, snabb, ansträngd andning
- dåsighet
- domning eller svaghetskänsla i armar och ben
- illamående, kräkningar
- buksmärta.

Under din behandling kommer läkaren att noga följa tecken på laktacidosis. Om du har något av de symtom som nämns ovan, eller andra symtom som oroar dig:

**Uppsök din läkare snarast möjligt.**

### **Du kan få problem med skelettet**

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid

- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

#### **Kännetecknen på osteonekros innefattar:**

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvårighet.

Om du märker något av dessa symtom:

#### **Berätta för din läkare.**

#### **Andra effekter som kan påvisas i blodprover**

Kombinationsbehandling mot hiv kan också orsaka:

- förhöjda nivåer av mjölksyra i blodet, vilket i sällsynta fall kan leda till laktacidosis.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Combivir ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

De aktiva substanserna är lamivudin och zidovudin. Övriga innehållsämnen är:

- *tablettkärna*: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (glutenfritt), magnesiumstearat, kolloidal kiseldioxid
- *filmdragering*: hypromellos, titandioxid, makrogol 400 och polysorbat 80.

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:**

Combivir filmdragerade tabletter tillhandahålls i kartonger som innehåller blisterförpackningar eller burkar med barnsäkert lock. Varje förpackningstyp innehåller 60 filmdragerade tabletter. De är vita till ”off-white”, kapselformade med brytskåra och är märkta med koden GXFC3 på båda sidorna.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

**Tillverkare**

**Innehavare av godkännande för försäljning**



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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.