

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Combivir 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 150 /300 mg tafla inniheldur 0,945 mg af natríum

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, ílangar filmuhúðaðar töflur með deiliskoru og ígreyptri áletrun „GXFC3“ á báðum hliðum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Combivir er ætlað til notkunar við samsetta retróveirulyfjameðferð til meðhöndlunar á sýkingum af völdum HIV (Human Immunodeficiency Virus) (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð á HIV-sýkingum.

Combivir má gefa með eða án matar.

Til að tryggja gjöf alls skammtsins er æskilegast að gleypa töflurnar án þess að mylja þær. Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflur er hægt mylja töflurnar og bæta út í lítið magn af hálffastri fæðu eða vökva, sem neytt skal að fullu strax (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir og unglingar sem eru að minnsta kosti 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Combivir er ein tafla tvisvar á dag.

Börn sem eru á milli 21 kg og 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Combivir til inntöku er hálf tafla að morgni og heil tafla að kvöldi.

Börn sem eru á milli 14 kg og 21 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Combivir til inntöku er hálf tafla tvisvar á dag.

Skammtaráðleggingar fyrir börn 14-30 kg að þyngd eru aðallega byggðar á líkönum fyrir lyfjahvörf og studdar gögnum úr klínískum rannsóknum þar sem virku efnin, lamivúdín og zídóvúdín, voru notuð hvort í sínu lagi. Of mikil útsetning fyrir zídóvúdíni gæti komið fram vegna lyfjahvarfa, því þarf að

fylgjast mjög náið með þessum sjúklingum m.t.t. aukaverkana. Ef meltingartengd óþægindi koma fram hjá sjúklingum sem eru 21-30 kg að þyngd má nota aðra skammtaáætlun með hálfri töflu þrisvar á dag til að reyna að auka þolið.

Ekki ætti að nota Combivir töflur hjá börnum sem eru innan við 14 kg að þyngd, þar sem ekki er hægt að aðlaga skammta á viðeigandi hátt að þyngd barnsins. Þessir sjúklingar ættu að taka lamivúdín og zídóvúdín sem aðskilin lyf samkvæmt ráðleggingum sem gefnar eru um skömmtun þessara lyfja. Hægt er að fá lamivúdín- og zídóvúdínmixtúrur fyrir þessa sjúklinga og aðra sem geta ekki kyngt töflum.

Þegar hætta þarf notkun annars virku efnanna í Combivir eða ef minnka þarf skammta eru fánleg aðskilin lyf með lamivúdíni og zídóvúdíni, í formi taflna/hylkja og mixtúru.

Skert nýrnastarfsemi

Þétni lamivúdíns og zídóvúdíns hækkar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna hægari úthreinsunar (sjá kafla 4.4). Þar sem nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta þessara lyfja, er mælt með að lamivúdín og zídóvúdín séu gefin sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) hvort í sínu lagi. Læknar ættu að skoða skammtaleiðbeiningar hvors lyfs fyrir sig.

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn varðandi sjúklinga með skorpulífur gefa til kynna að uppsöfnun zídóvúdíns geti átt sér stað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna minnkaðrar glúkúróníðmyndunar. Upplýsingar varðandi sjúklinga með miðlungi til mikið skerta lifrarstarfsemi sýna að skert lifrarstarfsemi hefur ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. En vegna þess að nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta zídóvúdíns er mælt með að gefa sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi lamivúdín og zídóvúdín hvort í sínu lagi. Læknar ættu að skoða skammtaleiðbeiningar hvors lyfs fyrir sig.

Aðlögun skammta hjá sjúklingum með aukaverkanir á blóðfrumur

Það getur reynst nauðsynlegt að breyta skammtastærðum á zídóvúdíni ef hemóglóbíngildi fellur niður fyrir 9 g/dl eða 5,59 mmól/l eða ef fjöldi hlutleysiskyrninga fellur niður fyrir $1,0 \times 10^9$ /l (sjá kafla 4.3 og 4.4). Þar sem skammtaáðlögun er ekki möguleg með Combivir ætti að gefa lamivúdín og zídóvúdín hvort í sínu lagi. Læknar ættu að kynna sér samantekt á eiginleikum þessara lyfja hvors fyrir sig.

Aldraðir

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir en hins vegar er mælt með sérstakri aðgát hjá sjúklingum í þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga svo sem skertrar nýrnastarfsemi og breytinga á blóðfræðilegum þáttum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir lamivúdíni, zídóvúdíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með óeðlilega fáa hlutleysiskyrninga ($< 0,75 \times 10^9$ /l) eða óeðlilega lág hemóglóbíngildi ($< 7,5$ g/dl eða 4,65 mmól/l) mega ekki fá zídóvúdín. Þessir sjúklingar mega því ekki taka Combivir (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í þessum hluta er að finna sérstök varnaðarorð og varúðarreglur sem eiga við um bæði lamivúdín og zídóvúdín. Engin frekari varnaðarorð eða varúðarreglur eru vegna samsetta lyfsins Combivir.

Mælt er með því að gefa lamivúdín og zídóvúdín sitt í hvoru lagi þegar skammtaðlögun er nauðsynleg

(sjá kafla 4.2). Í slíkum tilfellum ætti læknirinn að kynna sér samantekt á eiginleikum þessara lyfja hvors fyrir sig.

Forðast á notkun stavúdíns samhliða zídóvúdíni (sjá kafla 4.5).

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem taka Combivir eða önnur retróveirulyf geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar ættu þess vegna að vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun HIV-sýkinga.

Aukaverkanir á blóðfrumur

Búast má við blóðleysi, fækkun hlutleysiskyrninga og fækkun hvítra blóðkorna (venjulega í kjölfar fækkunar hlutleysiskyrninga) hjá sjúklingum sem fá zídóvúdín. Þessar aukaverkanir koma frekar fyrir við hærri skammta (1200-1500 mg/dag) og hjá sjúklingum með lítinn beinmergsforða fyrir meðferð, sérstaklega við langt genginn HIV-sjúkdóm. Því ber að fylgjast vel með blóðhag (sjá kafla 4.3) hjá sjúklingum sem fá Combivir. Þessi áhrif sjást venjulega ekki fyrr en eftir fjögurra til sex vikna meðferð. Ráðlagt er að taka blóðprufur á a.m.k. tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm með einkennum og síðan a.m.k. mánaðarlega eftir það.

Aukaverkanir á blóðfrumur eru ekki algengar hjá sjúklingum með HIV-sjúkdóm á byrjunarstigi. Með hliðsjón af almennu ástandi sjúklings má taka blóðprufur sjaldnar, t.d. á eins til þriggja mánaða fresti. Þar að auki getur verið þörf á aðlögun zídóvúdínsskammta ef alvarlegt blóðleysi eða beinmergsbæling kemur fram meðan á meðferð með Combivir stendur, eða hjá sjúklingum með skerta starfsemi beinmergs t.d. hemóglóbíns <9 g/dl (5,59 mmól/l) eða fjölda hlutleysiskyrninga $<1,0 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.2). Þar sem skammta aðlögun er ekki möguleg með Combivir ætti að gefa zídóvúdín og lamivúdín hvort í sínu lagi. Læknar ættu að kynna sér samantekt á eiginleikum þessara lyfja hvors fyrir sig.

Brisbólga

Mjög sjaldgæf dæmi eru um brisbólgu tilfelli hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með lamivúdíni og zídóvúdíni. Hins vegar er ekki ljóst hvort rekja megi þessi tilfelli til þessara lyfja eða undirliggjandi HIV-sjúkdóms. Meðferð með Combivir ber að stöðva strax ef vart verður við klínísk brisbólgueinkenni eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Mjólkursýrublóðsýring (lactic acidosis)

Greint hefur verið frá uppsöfnun mjólkursýru í blóði, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrörnun (steatosis) í tengslum við notkun á zídóvúdíni. Fyrstu merki (hækkun mjólkursýrugildi í blóði með einkennum) eru m.a. væg einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og kviðverkir), þreyta, lystarleysi, þyngdartap, einkenni frá öndunarvegi (ör og/eða djúpur andardráttur) eða einkenni frá taugakerfi (þ.m.t. máttleysi).

Mjólkursýrublóðsýring leiðir oft til dauða og henni getur fylgt brisbólga, lifrabílnun eða nýrnabilun.

Mjólkursýrublóðsýring hefur venjulega komið fram eftir nokkurra mánaða meðferð.

Meðferð með zídóvúdíni ber að stöðva ef fram koma hækkun mjólkursýrugildi í blóði með einkennum og efnaskiptablóðsýringar, stækkun lifrar eða ört hækkandi amínótransferasagildi.

Aðgát skal höfð þegar zídóvúdín er gefið sjúklingum (sérstaklega of feitum konum) með lifrarstækkun, lifrabólgu eða aðra þekkta áhættuþætti lifrarsjúkdóma eða fituhrönnunar (þ.m.t. viss lyf og alkóhól). Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu C og eru meðhöndlaðir með alfa-interferóni og rífavíríni eru í sérstakri hættu.

Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru í aukinni áhættu.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Fiturýrnun

Meðferð með zídóvúdíni hefur tengst rýrnum á fitu undir húð í tengslum við eiturveirun á hvatbera. Algengi og alvarleiki fiturýrnunar tengist samanlagðri útsetningu. Rýrnunin á fitu sem er greinilegust í andliti, á útlimum og rasskinnum getur verið óafturkræf þegar skipt er í meðferð sem ekki inniheldur zídóvúdíni. Reglulega skal meta sjúklinga m.t.t. vísbendinga um fiturýrnun meðan á meðferð með zídóvúdíni stendur og lyfjum sem innihalda zídóvúdíni (Combivir og Trizivir). Skipta skal yfir í aðra meðferðaráætlun ef grunur um fiturýrnun vaknar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómeagalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Lifrarsjúkdómar

Ef lamivúdín er notað samhliða til meðferðar gegn HIV og lifrabólguveiru B (HBV) eru nánari upplýsingar, um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn lifrabólgu B, aðgengilegar í samantekt á eiginleikum Zeffix.

Öryggi og verkun zídóvúdíns hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma hafa ekki verið staðfest.

Sjúklingar sem hafa langvinna lifrabólgu B eða C og eru í samsettri retróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef meðferð með Combivir er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HBV, er reglulegt eftirlit ráðlagt í 4 mánuði, með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínmeðferð er hætt.

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

Sjúklingar sem einnig eru smitaðir af lifrabólguveiru C

Ekki er ráðlagt að nota ríbavírín samhliða zídóvídíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.5).

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa fengið samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniáðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Combivir skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín.

Ekki er mælt með að lamivúdín sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf hjá einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Combivir geta orðið fyrir 1,6 til 3,3-falt meiri útsetningu fyrir lamivúdíni (AUC) en sjúklingar með kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín. Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum þar sem Combivir er borið saman við hvert og eitt af virku efnum lyfsins hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá lamivúdín þar sem skammtar hafa verið aðlagðir. Í upphaflegu rannsóknunum á lamivúdíni í samsetningu með zídóvídíni, við skráningu lyfsins, tengdist meiri útsetning fyrir lamivúdíni aukinni tíðni eiturvekana á blóð (daufkyrningafæð og blóðleysi), þó að $<1\%$ þátttakenda hafi hætt vegna daufkyrningafæðar eða blóðleysis. Aðrar aukaverkanir sem tengjast lamivúdíni (eins og kvillar í meltingarvegi og lifur) geta komið fyrir.

Fylgjast skal með sjúklingum með viðvarandi kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Combivir með tilliti til aukavekana sem tengjast lamivúdíni, einkum eiturvekana á blóð. Ef nýtilkomin eða versnandi daufkyrningafæð eða blóðleysi kemur fram skal aðlaga skammt lamivúdíns til samræmis við leiðbeiningar um ávísun lamivúdíns, en það næst ekki með Combivir. Hætta á meðferð með Combivir og nota lyf fyrir hvert og eitt af virku efnum Combivir við gerð meðferðaráætlunarinnar.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Combivir inniheldur lamivúdín og zídóvúdín og því hafa allar milliverkanir sem komið hafa fram hjá þessum lyfjum hvoru fyrir sig þýðingu fyrir Combivir. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að engar milliverkanir af klínískri þýðingu eru á milli lamvúdíns og zídóvúdíns.

Zídóvúdín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli UGT-ensíma; gjöf samhliða UGT-ensímörvum eða -hemlum getur breytt útsetningu fyrir zídóvúdíni. Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvag verður fyrir tilstilli lífrænna katjónaferja; gjöf lamivúdíns samhliða hemlum á lífrænar katjónaferjur eða lyfjum sem hafa eituráhrif á nýru gæti aukið útsetningu fyrir lamivúdíni.

Lamivúdín og zídóvúdín umbrotna ekki marktækt fyrir tilstilli cytókróm P₄₅₀-ensíma (svo sem CYP 3A4, CYP 2C9 eða CYP2D6) né hafa þau hamlandi eða örvandi áhrif á þetta ensímkerfi. Því eru litlar líkur á milliverkunum við retróveirupróteasahemla, lyf sem ekki eru nukleósíð og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P₄₅₀-ensíma.

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum. Ekki skal líta á listann hér fyrir neðan sem tæmandi, en hann er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakaðir voru.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
RETRÓVEIRULYF		
Dídanósín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Stavúdín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Samsett meðferð ekki ráðlögð.
Stavúdín/zídóvúdín	Gagnkvæm blokkun <i>in vitro</i> , á virkni gegn HIV, á milli stavúdíns og zídóvúdíns, gæti leitt til skertrar verkunar beggja lyfja.	
SÝKINGALYF		
Atóvakón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur.
Atóvakón/zídóvúdín (750 mg tvisvar á dag með mat/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Klaritrómýcín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Látið líða a.m.k. 2 klst á milli þess sem Combivir og klaritrómýcín eru gefin.
Klaritrómýcín/zídóvúdín (500 mg tvisvar á dag/ 100 mg á 4 klst. fresti)	Zídóvúdín AUC ↓12%	
Trímetóprím/súlfametoxazól /lamivúdín (160 mg/800 mg einu sinni á dag í 5 daga/300 mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑40% Trímetóprím: AUC ↔ Súlfametoxazól: AUC ↔ (hömlun á ferjum fyrir lífrænar katjónir)	Engin þörf á skammtaaðlögun fyrir Combivir, nema sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Þegar gefa þarf trímetóprím/súlfametoxazól samhliða skal hafa klínískt eftirlit með sjúklingum. Háir skammtar af trímetóprími/ súlfametoxazóli, til meðferðar við lungnabólgu af völdum
Trímetóprím/súlfametoxazól /zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

		<i>pneumocystis jirovecii</i> (PCP) og bogfrymlasótt (toxoplasmosis), hafa ekki verið rannsakaðir og skal forðast notkun þeirra.
SVEPPALYF		
Flúkónazól/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturvekanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Flúkónazól/zídóvúdín (400 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑74% (UGT-hömlun)	

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
LYF GEGN MYCOBACTERIACEAE-TEGUNDUM		
Rífampisín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Rífampisín/zídóvúdín (600 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↓48% (UGT-örvun)	
FRUMUEYÐANDI LYF		
Cladribín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>In vitro</i> hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórýleringu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns.	Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).
KRAMPASTILLANDI LYF		
Fenóbarbital/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenóbarbital/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni zídóvúdíns, vegna UGT-örvunar.	
Fenýtóín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Fylgist með þéttni fenýtóíns.
Fenýtóín/zídóvúdín	Fenýtóín AUC ↑↓	
Valpróínsýra/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturvekanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Valpróínsýra/zídóvúdín (250 mg eða 500 mg þrisvar á dag/100 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑80% (UGT-hömlun)	
ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H1-VIÐTAKABLOKKAR)		
Ranitidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.

	Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf ranítidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	
Ranítidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð	
Címetidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf címetidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
ÓPÍÓÍÐ		
Metadón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8). Aðlögun metadónskammta ólíkleg hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
Metadón/zídóvúdín (30 til 90 mg einu sinni á dag/ 200 mg á 4 klst. fresti)	Zídóvúdín AUC ↑43% Metadón AUC ↔	
ÞVAGSÝRULOSANDI LYF		
Próbenesíð/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Próbenesíð/zídóvúdín (500 mg fjórum sinnum á dag/2 mg/kg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑106% (UGT-hömlun)	
ÝMISLEGT		
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Combivir samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylitól, mannitól, lactitól, maltitól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

Skammstafanir: ↑ = Hækkun; ↓ = lækkun; ↔ = engin marktæk breyting; AUC = flatarmál undir blóðþéttnitímaferli; C_{max} = hámarksþéttni; CL/F = úthreinsun eftir inntöku

Greint hefur verið frá versnandi blóðleysi vegna ríbavírins þegar zídóvúdín er hluti lyfjameðferðar gegn HIV, þó enn eigi eftir að sýna nákvæmlega fram á hvernig þetta gerist. Ekki er mælt með notkun ríbavírins samhliða zídóvúdíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Íhuga ætti að skipta zídóvúdíni út í samsettri retróveirulyfjameðferð ef hún er þegar hafin. Það er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúdíns.

Samhliða meðferð, sérstaklega bráðameðferð, með lyfjum sem geta haft eiturveirverkanir á nýru eða mergbælandi áhrif (t.d. pentamídíni með altæka verkun, dapsóni, pýrimetamíni, trímétóprími/súlfametoxazóli, amfóterísíni, flúcýtósíni, gancíklóvíri, interferóni, vínkristíni, vínblastíni og doxórúbísíni), getur einnig aukið hættuna á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8). Ef nauðsynlegt er að nota Combivir samhliða einhverju þessara lyfja þarf að fylgjast sérstaklega vel með nýrnastarfsemi og blóðhag og ef þörf krefur minnka skammta eins eða fleiri lyfja. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda ekki til marktækt aukinnar hættu á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns samhliða trímétóprími/súlfametoxazóli (sjá upplýsingar um milliverkanir lamivúdíns og trímétópríms/súlfametoxazóls), pentamídíni til innöndunar, pýrimetamíni og acíklóvíri, í skömmtum sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Sem almenna reglu, við ákvörðun um notkun retróveirulyfja til meðferðar við HIV-sýkingu hjá barnshafandi konum og þar með til að draga úr hættu á HIV-smiti hjá nýburanum, skal hafa í huga niðurstöður úr dýrarannsóknunum sem og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum. Eins og er hefur notkun zídóvúdíns hjá barnshafandi konum, ásamt notkun hjá nýburanum í framhaldinu, sýnt að dregið hefur úr tíðni HIV-smits frá móður til fósturs. Umfangsmiklar upplýsingar um barnshafandi konur, sem tóku lamivúdín eða zídóvúdín, benda ekki til neinna vanskapandi eiturveirana (yfir 3000 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu fyrir hvort lyf, þar af yfir 2.000 fæðingar eftir útsetningu fyrir bæði lamivúdíni og zídóvúdíni). Með hliðsjón af þessum umfangsmiklu upplýsingum er ólíklegt að hætta sé á vanskapandi áhrifum hjá mönnum.

Virku innihaldsefnin í Combivir geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA og zídóvúdín hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju í einni dýrarannsókn (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru í meðferð með lyfi sem inniheldur lamivúdín, svo sem Combivir og verða barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan gæti hugsanlega tekið sig upp þegar meðferð með lamivúdíni er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera: Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Bæði lamivúdín og zídóvúdín eru skilin út í brjóstamjólk í svipuðum styrk og finnst í sermi.

Samkvæmt yfir 200 þörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi lamivúdíns við notkun hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Eftir gjöf staks 200 mg skammts af zídóvúdíni hjá HIV sýktum konum, var meðalþéttni zídóvúdíns

svipuð í brjóstamjólk og sermi.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Í rannsóknum á karl- og kvenrottum hafa engar vísbendingar komið fram um að zídóvúdín eða lamivúdín skerði frjósemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá konum. Hjá karlmönnum hefur zídóvúdín ekki reynst hafa áhrif á fjölda sæðisfrumna, byggingu þeirra eða hreyfanleika.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Greint hefur verið frá aukaverkunum við meðferð á HIV-sjúkdómnum með lamivúdíni og zídóvúdíni, hvoru í sínu lagi eða saman. Í mörgum tilfellum er óljóst hvort þær eru tengdar lamivúdíni, zídóvúdíni, fjölda annarra lyfja sem notuð eru við meðferð á HIV-sýkingu eða afleiðingar af framgangi hins undirliggjandi sjúkdóms.

Þar eð Combivir inniheldur lamivúdín og zídóvúdín má gera ráð fyrir sambærilegum aukaverkunum og þeim sem tengdar eru hvoru efni fyrir sig. Það er ekkert sem bendir til aukinna eiturrhifa þegar efnin eru notuð samtímis.

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringartilfellum, stundum banvænum, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrörnun í tengslum við notkun á zídóvúdíni (sjá kafla 4.4).

Meðferð með zídóvúdíni hefur tengst rýrnun á fitu undir húð sem er greinilegust í andliti, á útlimum og rasskinnum. Sjúklingar sem fá Combivir skulu hafðir undir tíðu eftirliti og inntir eftir vísbendingum um fiturýrnun. Ef vísbendingar koma fram skal ekki halda meðferð með Combivir áfram (sjá kafla 4.4).

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Lamivúdín

Þær aukaverkanir sem hafa a.m.k. hugsanlega talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan. Þeim er raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hlutleysiskyrningafæð og blóðleysi (bæði alvarleg í einstaka tilfellum), blóðflagnafæð
Koma örsjaldan fyrir: Hrein rauðkornafæð (pure red cell aplasia)

Efnaskipti og næring

Koma örsjaldan fyrir: Mjólkursýrublóðsýring

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, svefnleysi
Koma örsjaldan fyrir: Útlægur taugakvilli (eða náladofi)

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Hósti, einkenni frá nefi

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði, uppköst, kviðverkir eða krampi, niðurgangur
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga, hækkuð amýlasagildi í sermi

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Tímabundin hækkun lifrarensíma (AST, ALT)
Mjög sjaldgæfar: Lifrabólga

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, hárlós
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Liðverkir, vöðvasjúkdómar
Mjög sjaldgæfar: Rákvöðvalýsa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta, slappleiki, hiti

Zídóvúdín

Aukaverkanir virðast koma fram á svipaðan hátt hjá fullorðnum og unglíngum. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru m.a. blóðleysi (sem getur þarfnast blóðgjafar), hlutleysiskyrningafæð og fækkun hvítra blóðkorna. Þessar aukaverkanir koma frekar fyrir við hærri skammta (1200-1500 mg/dag) og hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm (einkum ef beinmergsforði var lítill fyrir meðferð) og sér í lagi hjá sjúklingum með fjölda CD4-frumna innan við 100/mm³.

Tíðni hlutleysiskyrningafæðar var einnig hærri hjá sjúklingum með fækkun hlutleysiskyrninga eða lág hemóglóbínigildi og vítamín B₁₂-gildi í sermi í byrjun zídóvúdínmeðferðar.

Þær aukaverkanir sem hafa, a.m.k. hugsanlega talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan. Þeim er raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Algengar: Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og fækkun hvítra blóðkorna
Sjaldgæfar: Blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð (með mergbilun)
Mjög sjaldgæfar: Hrein rauðkornafæð
Koma örsjaldan fyrir: Vanmyndunarblóðleysi

Efnaskipti og næring

Mjög sjaldgæfar: Mjólkursýrublóðsýring án súrefnisskorts, lystarleysi

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar: Kvíði, þunglyndi

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Algengar: Sundl

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi, náladofi, svefnhöfði, skert einbeiting, krampar

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Hjartavöðvakvilli

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Mjög sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði

Algengar: Uppköst, kviðverkir og niðurgangur.

Sjaldgæfar: Uppþemba

Mjög sjaldgæfar: Litarútfellingar í munnslímhúð, brenglað bragðskyn og meltingartruflanir
Brisbólga

Lifur og gall

Algengar: Hækkuð gildi lifrarensíma og bílírúbíns í blóði

Mjög sjaldgæfar: Lifrarsjúkdómar svo sem alvarleg lifrarstækkun með fituhrönnun (steatosis)

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Útbrot og kláði

Mjög sjaldgæfar: Litarútfellingar í nöglum og húð, ofsakláði og aukin svitamyndun

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Vöðvaverkir

Sjaldgæfar: Vöðvakvillar (myopathy)

Nýru og þvágfæri

Mjög sjaldgæfar: Tíð þváglát

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar: Brjóstastækkun hjá körlum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Lasleiki

Sjaldgæfar: Hiti, almennir verkir og þróttleysi

Mjög sjaldgæfar: Kuldahrollur, verkur fyrir brjósti og Inflúensuheilkenni

Fyrirliggjandi upplýsingar, bæði frá rannsóknum með samanburð við lyfleysu og opnum rannsóknum, benda til þess að tíðni ógleði og annarra klínískra aukaverkana sem oft er greint frá, minnki stöðugt með tímanum á fyrstu vikum meðferðar með zídóvúdíni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar inntöku of stórra skammta af Combivir. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar bráðrar ofskömmtnar zídóvúdíns eða lamivúdíns fyrir utan þær aukaverkanir sem lýst hefur verið.

Ef ofskömmtn á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eitrunar (sjá kafla 4.8) og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmtn, þó svo að það hafi ekki verið rannsakað. Blóðskilun og kviðskilun virðast hafa takmörkuð áhrif á losun zídóvúdíns, en auka útskilnað á glúkúróníðumbrotsefninu. Læknar ættu að leita eftir frekari upplýsingum í samantekt á eiginleikum lamivúdíns og zídóvúdíns hvors fyrir sig.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun

Veirusýkingalyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR01

Lamivúdín og zídóvúdín eru nukleósíðahliðstæður með virkni gegn HIV. Auk þess hefur lamivúdín virkni gegn lifrabólguveiru B. Bæði lyfin eru umbrotin af innanfrumukínösöm í virku hlutana lamivúdín-5'-þrífosfat og zídóvúdín-5'-þrífosfat. Verkun þeirra felst aðallega í því að loka keðjunni við bakritun veirunnar. Lamivúdín-5'-þrífosfat og zídóvúdín-5'-þrífosfat hafa sértæka hamlandi virkni gegn eftirmyndun HIV-1 og HIV-2 *in vitro*. Lamivúdín er einnig virkt gegn HIV-stofnum sem einangraðir hafa verið úr sjúklingum og eru ónæmir gegn zídóvúdíni. Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín og nevírapín). Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli zídóvúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín og alfa-interferón).

Ónæmi HIV-1 gegn lamivúdíni felur í sér M184V-amínósýrubreytingu nálægt virka hluta bakrita veirunnar. Þetta afbrigði verður til bæði *in vitro* og hjá HIV-1-sýktum sjúklingum sem fengið hafa retróveirulyfjameðferð með lamivúdíni. M184V-stökkbrigði sýna verulega skert næmi fyrir lamivúdíni og minni getu til eftirmyndunar *in vitro*. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að zídóvúdínónæmir veirustofnar geti orðið zídóvúdínónæmir um leið og þeir verða ónæmir fyrir lamivúdíni. Hins vegar er

ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlytla retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum núkleósíðabakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur núkleósíðabakritahemill er til staðar.

Krossónæmi af völdum M184V-bakrita takmarkast við retróveirulyf í flokki núkleósíðabakritahemla. Zídóvúdín og stavúdín halda retróveiruvirkni gegn HIV-1-stofnum sem ónæmir eru fyrir lamivúdíni. Abacavír heldur retróveiruvirkni sinni gegn lamivúdínónæmum HIV-1-stofnum sem einungis hafa M184V-stökkbreytingu. M184V-bakritastökkbrigðið sýnir innan við fjórfalda minnkun á næmi fyrir dídánósíni, en klínísk þýðing þessara niðurstöðna er ekki þekkt. Næmnispróf *in vitro* hafa ekki verið stöðluð og útkomur geta verið breytilegar í samræmi við aðferðafræðilega þætti.

Lamivúdín sýnir lítil frumudrepandi áhrif á eítílfrumur í blóði, á stöðugar eítílfrumu- og einkjarna- gleypifrumulínur og á ýmsar forstigsfrumur beinmergs *in vitro*. Ónæmi gegn týmidínhlíðstæðum (zídóvúdín er ein slík) er vel þekkt og einkennist af allt að 6 raðstökkbreytingum við tákna 41, 67, 70, 210, 215 og 219. Veirur öðlast arfgerðarbundið ónæmi fyrir týmidínhlíðstæðum þegar stökkbreytingarnar við tákna 41 og 215 eru báðar til staðar eða a.m.k. fjórar af stökkbreytingunum sex. Þessar týmidínhlíðstæðustökkbreytingar einar sér valda ekki verulegu krossónæmi gegn neinum hinna núkleósíðanna og því er hægt að nota aðra skráða bakritahemla í kjölfarið.

Tvennskónar mynstur stökkbreytinga sem valda ónæmi gegn fjölda lyfja - það fyrra einkennist af stökkbreytingum á HIV-bakrita við tákna 62, 75, 77, 116 og 151 og hið síðara felur í sér T69S stökkbreytingu auk innskots 6-basapars á sama stað - valda arfgerðarbundnu ónæmi gegn AZT sem og öðrum samþykktum núkleósíðabakritahemlum. Bæði þessi stökkbreytingamynstur sem valda fjölónæmi gegn núkleósíðum takmarka mjög valið á meðferðum í framtíðinni.

Klínísk reynsla

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að lamivúdín og zídóvúdín, notuð saman, dragi úr fjölda HIV-1-veira og auki fjölda CD4-frumna. Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að lamivúdín, í samsettri meðferð með zídóvúdíni minnki marktækt hættuna á framgangi sjúkdómsins og dánartíðni.

Lamivúdín og zídóvúdín hafa verið mikið notuð sem þættir í samsettum retróveirulyfjameðferðum með öðrum retróveirulyfjum í sama flokki (núkleósíðabakritahemlum) eða öðrum flokki (próteasa hemlum, bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð).

Samsettar retróveirulyfjameðferðir með lamivúdíni og fleiri lyfjum hafa reynst áhrifaríkar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður og jafnframt hjá sjúklingum sem sýktir eru af veirum með M184V-stökkbreytingum.

Klínískar rannsóknir sýna að lamivúdín og zídóvúdín notuð saman tefja fyrir myndun zídóvúdínónæmra stofna hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður. Hjá einstaklingum, sem fá lamivúdín og zídóvúdín með eða án samhliða retróveirulyfjameðferðar og sem þegar hafa M184V-stökkbreytta veiru, verður einnig seinkun á myndun nýrra stökkbreytinga sem valda ónæmi fyrir zídóvúdíni og stavúdíni (Thymidine Analogue Mutations; TAMs).

Enn er verið að rannsaka sambandið á milli næmi HIV-veira fyrir lamivúdíni og zídóvúdíni *in vitro* og klínískri svörun við meðferð sem inniheldur lamivúdín/zídóvúdín.

Lamivúdín 100 mg einu sinni á dag hefur einnig reynst áhrifaríkt við meðferð á langvinnri sýkingu af

lifrabólguveiru B hjá fullorðnum sjúklingum (frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir er að finna í lyfjaskrártextum fyrir Zeffix). Hins vegar hefur einungis 300 mg dagsskammtur af lamivúdín (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) komið að gagni gegn HIV-sýkingu.

Lamivúdín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum sem sýktir eru af bæði HIV og lifrabólguveiru B.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamivúdín og zídóvúdín frásogast vel frá meltingarvegi. Nýting (absolut bioavailability) lamivúdíns til inntöku hjá fullorðnum er venjulega á bilinu 80-85% og 60-70% fyrir zídóvúdín.

Í samanburðarrannsókn (bioequivalence study) var Combivir borið saman við lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg töflur teknar saman. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs voru einnig skoðuð. Combivir reyndist jafngilt lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg sem gefin voru fastandi einstaklingum í aðskildum töflum.

Eftir að einn stakur skammtur af Combivir var gefinn heilbrigðum sjálfboðaliðum voru C_{max} -gildi að meðaltali (CV) fyrir lamivúdín 1,6 mÍkróg/ml (32%) og fyrir zídóvúdín 2,0 mÍkróg/ml (40%) og samsvarandi gildi fyrir AUC voru 6,1 klst.mÍkróg/ml (20%) og 2,4 klst.mÍkróg/ml (29%). Miðgildi t_{max} fyrir lamivúdín 0,75 (0,5–2) klst og fyrir zídóvúdín 0,5 (0,25–2) klst. Magn lamivúdíns og zídóvúdíns sem frásogaðist (AUC_{∞}) og áætlaðir helmingunartímar eftir gjöf Combivir með mat voru sambærileg og hjá fastandi einstaklingum, þó að dregið hefði úr frásogshraða (C_{max} , t_{max}). Samkvæmt þessum upplýsingum má gefa Combivir með eða án matar.

Ekki er gert ráð fyrir að gjöf muldra taflna með litlu magni af hálffastri fæðu eða vökva hafi áhrif á gæði lyfsins og því ekki talið að það valdi breytingum á klínískri verkun. Þessi ályktun er dregin af eðlisefnafræðilegum og lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum og er gert ráð fyrir að sjúklingurinn mylji og færi 100% af töflunni yfir og neyti strax.

Dreifing

Rannsóknir á lamivúdín og zídóvúdín gefnum í æð sýndu að meðaltal reiknaðs dreifingarrúmmáls er annars vegar 1,3 l/kg og hins vegar 1,6 l/kg. Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulega skammta og takmarkaða bindingu við albúmín, helsta plasmapróteinið (<36% binding við albumín í sermi *in vitro*). Próteinbinding zídóvúdíns í plasma er 34% til 38%. Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum við Combivir sem byggjast á samkeppni um próteinbindingu.

Gögn sýna fram á að lamivúdín og zídóvúdín komast inn í miðtaugakerfið og komast í heila- og mænuvökvann (CSF). Meðalhutföll fyrir þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns í heila- og mænuvökva og sermi (CSF/sermi), 2-4 klst. eftir inntöku voru u.þ.b. 0,12 og 0,5. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og tengsl þessa við klíníska virkni eru ekki þekkt.

Umbrot

Umbrot taka ekki stóran þátt í brotthvarfi lamivúdíns. Úthreinsun fer aðallega fram við útskilnað óbreytt lamivúdín í þvagi. Litlar líkur eru á milliverkunum við lamivúdín í tengslum við umbrot vegna lítills umfangs umbrota í lifur (5-10%) og lítillar próteinbindingar í plasma.

5'-glúkúróníð zídóvúdíns er helsta umbrotsefnið, bæði í plasma og þvagi og svarar til u.þ.b. 50-80% af skammtinum sem var gefinn og losaður með útskilnaði um nýru. 3'-amino-3'-deoxýtýmíðín (AMT) hefur verið greint sem umbrotsefni zídóvúdíns eftir inngjöf í æð.

Brotthvarf

Mældur helmingunartími brotthvarfs lamivúdíns er 18 til 19 klst. Meðalúthreinsun úr blóði fyrir lamivúdín er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (>70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Í rannsóknum á zídóvúdíni, sem gefið var í æð, mældist lokahelmingunartíminn í plasma að meðaltali 1,1 klst. og almenn úthreinsun að meðaltali 1,6 l/klst./kg. Nýrnaúthreinsun zídóvúdíns er áætluð 0,34 l/klst./kg, sem bendir til gauklasíunar og virks útskilnaðar í nýrnápíplum. Þétni zídóvúdíns eykst við alvarlega nýrnabilun.

Lyfjahvörf hjá börnum

Hjá börnum eldri en 5-6 mánaða er ferill lyfjahvarfa zídóvúdíns svipaður og hjá fullorðnum. Zídóvúdín frásogast vel úr meltingarvegi og í öllum skömmtum sem rannsakaðir hafa verið hjá fullorðnum og börnum var aðgengi á milli 60-74%, að meðaltali 65%. $C_{ss,max}$ -gildi voru 4,45 míkrom (1,19 míkrog/ml) eftir töku 120 mg af zídóvúdíni (í lausn)/m² af líkamsyfirborði og 7,7 míkrom (2,06 míkrog/ml) við 180 mg/m² af líkamsyfirborði. Skammtar sem voru 180 mg/m² fjórum sinnum á dag gáfu svipaða útsetningu hjá börnum (24 klukkustunda AUC 40,0 klst.míkrom eða 10,7 klst.míkrog/ml) og skammtar sem voru 200 mg, sex sinnum á dag hjá fullorðnum (40,7 klst.míkrom eða 10,9 klst.míkrog/ml).

Lyfjahvörf zídóvúdíns í plasma voru metin hjá sex HIV-sýktum börnum á aldrinum 2 til 13 ára, sem fengu 120 mg/m² af zídóvúdíni þrisvar á dag og aftur eftir að skipt var yfir í 180 mg/m² tvisvar á dag. Almenn útsetning (daglegt AUC og C_{max}) í plasma við gjöf tvisvar á dag virtist jafngild þeirri sem kom fram við sama heildardagsskammt gefinn í þremur aðskildum skömmtum [Bergshoeff, 2004].

Almennt eru lyfjahvörf lamivúdíns hjá börnum svipuð og hjá fullorðnum. Heildaraðgengi (u.þ.b. 55-65%) var hins vegar skert hjá sjúklingum yngri en 12 ára. Að auki voru gildi fyrir úthreinsun hærri hjá yngri börnum, lækkuðu með hækkandi aldri og nálguðust gildi fullorðinna í kringum 12 ára aldur. Vegna þessa breytileika er ráðlagður skammtur lamivúdíns handa börnum (eldri en þriggja mánaða og innan við 30 kg) 4 mg/kg tvisvar á dag. Þessi skammtur gefur AUC₀₋₁₂ að meðaltali á bilinu frá u.þ.b. 3800 til 5300 ng.klst./ml. Nýlegar niðurstöður benda til þess að útsetning hjá börnum yngri en 6 ára geti verið u.þ.b. 30% lægri en hjá öðrum aldurshópum. Frekari niðurstöður varðandi þetta atriði eru væntanlegar. Þær niðurstöður sem nú liggja fyrir benda ekki til þess að lamivúdín verki síður hjá þessum aldurshópi.

Lyfjahvörf á meðgöngu

Lyfjahvörf lamivúdíns og zídóvúdíns voru svipuð og hjá konum sem ekki voru þungaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klínískt mikilvægar eiturverkanir lamivúdíns og zídóvúdíns þegar þau eru notuð samhliða eru blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og hvítornafæð.

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Hvorki lamivúdín né zídóvúdín valda stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar nukleósíðahliðstæður hindra þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaæxlaprófi á músum.

Lamivúdín hafði ekki skaðleg erfðafræðileg áhrif í *in vivo* rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærri plasmabétni en sem fæst við ráðlagða skammta. Zídóvúdín olli sundrun litninga (clastogenic effect) í örkjarnaprófum á músum og rottum eftir endurtekna skammta til inntöku.

Eitilfrumur úr blóði alnæmissjúklinga sem eru í zídóvúdínmeðferð hafa greinst með fleiri skaddaða litninga.

Undirbúningsrannsókn hefur sýnt fram á að zídóvúdín er tekið upp í DNA í kjarna hvítra blóðkorna hjá fullorðnum, þ.m.t. þunguðum konum, sem taka zídóvúdín til meðferðar gegn HIV-1-sýkingu, eða til fyrirbyggjandi meðferðar gegn veirusmiti frá móður til barns. Zídóvúdín hafði einnig verið tekið upp í DNA hvítra blóðkorna úr naflastreng ungbarna mæðra sem voru í meðferð með zídóvúdíni. Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaeftni gegnum fylgju, sem gerð var á öpum var zídóvúdín eitt sér borið saman við zídóvúdín og lamivúdín, í skömmtum sem jafngilda þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýnir að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni *in utero*, verður enn meiri DNA-upptaka á núkleósíðahliðstæðum í ýmis líffæri hjá fósturunum og einnig að meiri stytting varð á telómerum en hjá apafósturum sem eingöngu voru útsett fyrir zídóvúdíni. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgötvana er.

Krabbameinsvaldandi áhrif af völdum samhliða notkunar lamivúdíns og zídóvúdíns hafa ekki verið rannsökuð.

Í langtímarannsóknum á músum og rottum, sýndi lamivúdín, í endurteknum skömmtum til inntöku, engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum zídóvúdíns eftir inntöku hjá músum og rottum, greindust síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum. Síðari rannsókn sem gerð var á krabbameinsvaldandi áhrifum innan í leggöngum, staðfesti tilgátuna um að æxlin í leggöngunum stöfuðu af langtímasnertingu þekjuvefs í leggöngum nagdýranna við óumbreytt zídóvúdín í háum styrkleika í þvagi. Hjá báðum kynjum beggja dýrategundanna greindust engin önnur zídóvúdíntengd æxli.

Þar að auki voru gerðar tvær rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum yfir fylgju hjá músum. Í rannsókn sem US National Cancer Institute gerði, voru þunguðum músum gefnir hæstu þolanlegir skammtar af zídóvúdíni frá 12. degi til 18. dags meðgöngu. Einu ári eftir fæðingu fannst aukning í tíðni æxla í lungum, lifur og fæðingarvegi hjá afkvæmum sem urðu fyrir hæstu skömmtunum (420 mg/kg líkamspunga).

Í annarri rannsókn voru músum gefnir zídóvúdínskammtar sem voru allt að 40 mg/kg í 24 mánuði, í fyrsta sinn fyrir fæðingu á 10. degi meðgöngu. Niðurstöður sem rekja mátti til meðferðarinnar takmörkuðust við síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum, sem sáust með svipaðri tíðni og á svipuðum tíma og í hinni stöðluðu rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum skammta til inntöku. Seinni rannsóknin gaf því ekki neinar sannanir fyrir því að zídóvúdín hafi krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju.

Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en mögulegur klínískur ávinningur.

Í æxlunarrannsóknum hefur lamivúdín sýnt merki um að það valdi aukningu í fósturdauða snemma á meðgöngu hjá kaninum, við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum, en ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni. Zídóvúdín hefur svipuð áhrif hjá báðum tegundum, en eingöngu við mjög háa þéttni. Lamivúdín olli ekki vansköpunum í dýratilraunum. Zídóvúdín olli aukinni tíðni vansköpunar þegar það var gefið rottum í skömmtum sem höfðu eituráhrif á mæðurnar á meðan líffæramyndun átti sér stað, en engin merki um vansköpun sáust við lægri skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460),

natríumsterkjuglýkólat,
kísiltvíoxíðkvoða,
magnesíumsterat.

Filmuhúð töflu

Hýprómellósi (E464),
títantvíoxíð (E171),
makrógól 400,
pólýsorbat 80.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur sem innihalda ógegnsæjar pólývínýlklóríð-/álþynnupakkningar. Öskjur sem innihalda pólýetýlen (HDPE)-glös með loki með barnaöryggi. Báðar gerðir pakkninga innihalda 60 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. febrúar 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku er á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Combivir 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
lamivúdín/zídóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 150 mg
zídóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/058/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Combivir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
MERKIMIÐI Á TÖFLUGLAS

1. HEITI LYFS

Combivir 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
lamivúdín/zídóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 150 mg
zídóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/058/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (Þynnupakkning)****1. HEITI LYFS**

Combivir 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
lamivúdín/zídóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 150 mg
zídóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmuhúðaðar töflur
Töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/058/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

combivir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Combivir 150 mg/300 mg töflur
lamivúdín/zídóvúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Combivir 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur *lamivúdín/zídóvúdín*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Combivir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Combivir
3. Hvernig nota á Combivir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Combivir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Combivir og við hverju það er notað

Combivir er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum og börnum.

Combivir inniheldur tvö virk efni sem eru notuð til meðferðar við HIV-sýkingu: lamivúdín og zídóvúdín. Þau tilheyra bæði flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar*.

Combivir lækna ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölga einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Combivir á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Combivir

Ekki má nota Combivir

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lamivúdíni eða zídóvúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef **rauð blóðkorn eru mjög fá** (*blóðleysi*) eða **ef hvít blóðkorn eru mjög fá** (*hlutleysiskyrningafæð*).

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Combivir

Sumir sem taka Combivir eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með **lifransjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Combivir án samráðs við lækinn, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)

Ræddu við lækinn ef eitthvað af þessu á við um þig. Læknirinn tekur ákvörðun um hvort virku efnin henta þér. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Combivir.

Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Önnur lyf og Combivir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Combivir.

Þessi lyf skal ekki nota með Combivir:

- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- emtricitabín, til meðferðar við **HIV-sýkingu**
- stavúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu**
- ríbavírín eða stungulyf með gancíklóvíri, til meðferðar við **veirusýkingum**
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyfi
- cladribín, notað til meðferðar á **loðfrumuhvítblæði**

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Sum lyf geta aukið líkur á að þú fáir aukaverkanir, eða gert aukaverkanir verri. Þeirra á meðal eru:

- natríumvalpróat, til meðferðar við **flogaveiki**
- interferón, til meðferðar við **veirusýkingum**
- pírimetamín, til meðferðar við **malaríu** og öðrum sýkingum af völdum sníkjudýra
- dapsón, til að fyrirbyggja **lungnabólgu** og til meðferðar við húðsýkingum
- flúkónasól eða flúcýtósín, til meðferðar við **sveppasýkingum** svo sem **hvítsveppasýkingum (Candida)**
- pentamidín eða atóvaqón til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjudýra svo sem lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð **PCP**)
- amfóterícín eða trímetóprím/súlfametoxazól, til meðferðar við **sveppa- og bakteríusýkingum**
- próbenesíð, til meðferðar við **þvagsýrugigt** og sambærilegum sjúkdómum og gefið með sumum sýklalyfjum til að auka virkni þeirra
- **metadón**, notað í stað **heróíns**
- vínkristín, vínblastín eða doxórúbicín, til meðferðar við **krabbameini**.

Láttu lækinn vita ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.

Sum lyf hafa milliverkanir við Combivir

Þeirra á meðal eru:

- **klaritrómýcín**, sýklalyf

ef þú tekur klaritrómýcín skaltu taka skammtinn minnst 2 klst. áður eða eftir að þú tekur Combivir.

- **fenýtóín**, til meðferðar við **flogaveiki**.

Láttu lækinn vita ef þú tekur fenýtóin. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Combivir.

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem **innihalda sorbitól og önnur sykuralcohól** (t.d. xylitol, mannitol, lactitol eða maltitol) ef þau eru notuð að staðaldri

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver þessara lyfja.

Meðganga

Ef þú ert barnshafandi, ef þú verður barnshafandi eða ráðgerir að verða barnshafandi skaltu ræða við lækinn um áhættu og ávinning fyrir þig og barnið af töku Combivir.

Combivir og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Combivir á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa meg eiftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefnum Combivir getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla

Combivir getur valdið sundli og öðrum aukaverkunum sem skerða árvekni þína.

Ekki aka eða stjórna vélum nema þér líði vel.

Combivir inniheldur natríum

- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Combivir

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypið Combivir töflur með svolitlu vatni. Combivir má taka með eða án matar.

Ef þú getur ekki gleypst töflurnar heilar má mylja þær og blanda saman við örlítið magn af mat eða drykk og taka allan skammtinn strax.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Combivir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða kvilla sem tengjast HIV-sýkingu.

Vertu í sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Combivir nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir og unglingar sem vega 30 kg eða meira

Venjulegur skammtur af Combivir er ein tafla tvisvar á dag.

Taktu töflurnar á ákveðnum tímum og láttu líða um 12 klst. á milli taflna.

Börn sem eru á milli 21 og 30 kg að þyngd

Venjulegur upphafsskammtur af Combivir er hálf tafla ($\frac{1}{2}$) tekin að morgni og ein heil tafla tekin að kvöldi.

Börn sem eru á milli 14 og 21 kg að þyngd

Venjulegur upphafsskammtur af Combivir er hálf tafla ($\frac{1}{2}$) tekin að morgni og hálf tafla ($\frac{1}{2}$) tekin að kvöldi.

Börn sem vega innan við 14 kg skulu taka lamivúdín og zídóvúdín (innihaldsefni Combivir) hvort í sínu lagi.

Ef tekinn er stærri skammtur af Combivir en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart of mikið af Combivir skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Combivir

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Meðferð með Combivir veldur oft rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti (fiturýrnun). Komið hefur fram að þessi rýrnun líkamsfitu er ekki að fullu afturkræf þegar notkun zídóvúdíns er hætt. Læknirinn skal fylgjast með vísbendingum um fiturýrnun. Láttu lækinn vita ef þú verður var/vör við rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti. Komi þessar vísbendingar fram skal stöðva notkun Combivir og breyta HIV-meðferð þinni.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Combivir eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir allar breytingar á heilsu þinni við lækinn.**

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Combivir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar síðar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af völdum samsettrar meðferðar við HIV“.

Mjög algengar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- lystarleysi
- sundl
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- svefnvandamál (svefnleysi)
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- húðútbrot
- hármisssir (skalli).

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð* eða *hvítkornafæð*)
- hækkun á lifrarendímum
- hækkun á *bílírúbíni* í blóði (efni framleitt í lifur) sem getur valdið því að húðin virðist gul.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- mæði
- vindgangur (*uppbemba*)
- kláði
- máttleysi í vöðvum.

Sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*) eða allra tegunda blóðfrumna (*blóðfrumnafæð*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota í andliti, tungu eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarörðugleikum
- lifrarkvillar, svo sem gula, lifrarstækkun eða fitulifur, lifrarbólga
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði, sjá næsta kafla, „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir samsettrar meðferðar við HIV-sýkingu“)
- brisbólga
- brjóstverkur; sjúkdómur í hjartavöðva (*hjartavöðvakvilli*)
- flog (*krampar*)
- þunglyndis- eða kvíðatilfinning, einbeitingarvandamál, syfja
- meltingartruflanir, bragðskynstruflanir
- litabreytingar á nöglum, húð eða húð innan í munni
- flensulík tilfinning – kuldaþrollur og svitamyndun
- náladofi
- máttleysistilfinning í útlimum
- niðurbrot vöðvavefs
- doði
- tíðari þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- hækkun á ensími sem kallast amýlasi
- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum blóðkornum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum**:

Aukaverkun sem getur komið örsjaldan fram í blóðprófum er:

- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum eða hvítum blóðkornum (*vanmyndunarblóðleysi*).

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem inniheldur Combivir getur valdið því að aðrir kvillar komi fram meðan á HIV-meðferð stendur.

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnémi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fyrir sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fyrir þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fyrir mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar á meðan þú tekur Combivir:

Láttu lækinn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun

Sumir sem taka Combivir fá kvilla sem kallast mjólkursýrublóðsýring, ásamt lifrarstækkun.

Mjólkursýrublóðsýring stafar af uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum. Hún er mjög sjaldgæf og ef hún kemur fram gerist það yfirleitt eftir meðferð í nokkra mánuði. Hún getur verið lífshættuleg og valdið bilun í innri líffærum. Meiri líkur eru á að mjólkursýrublóðsýring komi fram hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm eða hjá einstaklingum sem eiga við offitu að stríða, einkum konum.

Meðal einkenna mjólkursýrublóðsýringar eru:

- djúp, hröð, erfið öndun
- svefnhöfði
- dofi eða máttleysi í útlimum
- ógleði, uppköst
- magaverkur.

Meðan á meðferðinni stendur mun lækinn fylgjast með þér með tilliti til einkenna um mjólkursýrublóðsýringu. Ef þú færð einhver af einkennunum sem lýst er hér fyrir ofan eða einhver önnur einkenni sem valda þér áhyggjum:

Leitaðu til læknisins eins fljótt og hægt er.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast beindrep. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækinn vita.

Önnur áhrif sem geta komið fram í blóðprófum

Samsett meðferð við HIV getur einnig valdið:

- hækkun á mjólkursýru í blóðinu, sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Combivir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal taka lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Combivir inniheldur

Virku efnin eru lamivúdín og zídóvúdín. Önnur innihaldsefni eru:

- *töflukjarni*; örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (glútenfrítt), magnesíumsterat, kísiltvíoxíðkvoða
- *filmuhúð töflu*; hýprómellósi, títantvíoxíð, makrógól 400 og pólýsorbit 80.

Lýsing á útliti Combivir og pakkningastærðir

Combivir filmuhúðaðar töflur fást í öskjum sem innihalda þynnupakkningar eða glös með loki með barnaöryggi. Báðar gerðir pakkninga innihalda 60 filmuhúðaðar töflur. Þær eru hvítar til beinhvítar, ílangar töflur með deiliskoru, merktar með einkennisstöfunum GXFC3 á báðum hliðum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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

Portugal

VIIHVHIV 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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.