

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita, kapselformade, filmdragerade tabletter med brytskåra och med ingraving "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 ≥ 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. Eftersom dosjustering kan bli nödvändig rekommenderas att till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 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 försämrade 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

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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 $<1,0 \times 10^9$ /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 iakttas 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 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 hepatit B-virus 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 rapporteras, 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).

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 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
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
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.	
LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER		
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

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
klaritromycin/zidovudin (500 mg två gånger dagligen/100 mg var 4:e timme)	zidovudin AUC ↓ 12 %	klaritromycin ska separeras med minst 2 timmar.
trimetoprim/sulfamet oxazol (co-trimoxazol) /lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/ 300 mg som engångsdos)	lamivudin AUC ↑ 40 % trimetoprim AUC↔ sulfametoxazol AUC↔ (hämning 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/sulfamet oxazol som används vid behandling av <i>Pne umocystis jiroveci</i> pn eumoni (PCP) och
trimetoprim/sulfamet oxazol (co-trimoxazol)/zidov udin	Interaktionen är inte studerad.	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
		toxoplasmos har inte studerats och ska undvikas.
Läkemedel efter terapiområde	InteraktionFörändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIMYKOTIKA		
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 % (hämning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
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)	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIEPILEPTIKA		
fenobarbital/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna
fenobarbital/zidovudin	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	rekommendera dosjustering
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. Övervakning med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
valproinsyra/zidovudin (250 mg eller 500 mg tre gånger dagligen/100 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 80 % (hämning av UGT)	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
Läkemedel efter terapiområde	InteraktionFörändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIISTAMINER (HISTAMIN H1-RECEPTORANTAGONISTER)		
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	Ingen dosjustering är nödvändig.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
	katjontransportsyste met.	
cimetidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
CYTOSTATIKA		
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).
OPIOIDER		
metadon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
metadon/zidovudin (30 till 90mg en gång dagligen /200 mg var 4:e timma)	zidovudin AUC ↑ 43% Metadon AUC ↔	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.
URINSYRADRIVANDE LÄKEMEDEL		
probenecid/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data
probenecid/zidovudin (500 mg 4 gånger dagligen/2 mg/kg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 106% (hämning av UGT)	finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd. Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
DIVERSE		

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
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 bröstmjolk 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.

Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

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, spermiernas 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 antiretroviral kombinationsbehandling (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, symtom 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 leverenzymmer (ASAT, ALAT).

Sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Utslag, alopeci.

Sällsynt: Angioödem.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: Artralgi, muskelproblem.

Sällsynt: Rabdomyolys.

Allmänna symtom och/eller symtom 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 $100/\text{mm}^3$ (se avsnitt 4.4).

Ökad incidens av neutropeni har också observerats hos patienter vars antal neutrofila granulocyter, hemoglobinkoncentrationer och vitamin B₁₂-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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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. Inga dödsfall har inträffat och alla patienterna har återhämtat sig.

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 omvänd 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-resistent 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 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 multidrogresistenta mutationer, det första karakteriserat 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 zidovudinresistent 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 absorptionshastighet 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_{∞}) och den uppskattade halveringstiden var likartad efter administrering av

Combivir med eller utan samtidigt födointag, även om absorptionshastigheten (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 tabletten) 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 tillförelse.

Eliminering:

Halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 5-7 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 eliminationen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Dosreduktion är nödvändig för patienter med kreatininclearance ≤ 50 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_{ss}max-nivåerna var 4,45 µM (1,19 µg/ml) efter en dos på 120 mg zidovudin (i lösning)/m² kroppsytta och 7,7 µM (2,06 µg/ml) vid 180 mg/m² kroppsytta. Doseringar på 180 mg/m² 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/m² zidovudin tre gånger dagligen och sedan efter byte till 180 mg/m² två gånger dagligen. Systemisk exponering (dagligt AUC och C_{max}) 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 AUC₀₋₁₂ 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 aidspatienter 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 nukleosidanalogs-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 epiteliala 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 epiteliala 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 transplacental 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 råtta 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 råtta 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-blistarförpackningar. Kartonger som innehåller vita plastburkar av polyetylen (HDPE) med barnsäkert 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
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/058/001

EU/1/98/058/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 18 mars 1998

Förnyat godkännande: 13 februari 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2019

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