SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combivir 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg zidovudine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 150/300 mg tablet bevat 0,945 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, capsulevormige filmomhulde tabletten met een breukgleuf en op beide zijden gegraveerd met “GXFC3”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combivir is geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv) infectie (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv- infectie.

Combivir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, wordt geadviseerd om de tabletten heel door te slikken zonder ze te breken.
Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten worden fijngemaakt en met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of drank vermengd, waarna dit mengel onmiddellijk moet worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg
De aanbevolen dosering van Combivir is tweemaal daags één tablet.

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen de 21 en 30 kg
De aanbevolen (orale) dosering van Combivir is een halve tablet in de ochtend en een hele tablet in de avond.

Kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot 21 kg
De aanbevolen (orale) dosering van Combivir is tweemaal daags een halve tablet.

Het doseerschema voor kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot 30 kg is voornamelijk gebaseerd op een farmacokinetisch model en wordt onderbouwd door gegevens uit klinische studies met de individuele componenten lamivudine en zidovudine. Een farmacokinetische overdosering van zidovudine kan voorkomen, daarom is een nauwkeurige controle van de veiligheid bij deze patiënten nodig. Indien gastro-intestinale intolerantie optreedt bij patiënten met een lichaamsgewicht van 21 tot 30 kg, kan een aangepast doseerschema van driemaal daags een halve tablet worden toegepast om de verdraagbaarheid te vergroten.

Combivir tabletten moeten niet worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 14 kg, aangezien de dosering niet naar behoren kan worden aangepast aan het gewicht van het kind. Bij deze patiënten wordt aangeraden lamivudine en zidovudine als aparte formuleringen te gebruiken in overeenstemming met de voorgeschreven doseervoorschriften voor de betreffende geneesmiddelen. Voor deze patiëntengroep en voor patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken, zijn lamivudine en zidovudine als drank beschikbaar.

Indien de therapie met één van de actieve bestanddelen van Combivir moet worden stopgezet of een dosisreductie noodzakelijk is, zijn er afzonderlijke toedieningsvormen van lamivudine en zidovudine beschikbaar in de vorm van tabletten/capsules en drank.

Verminderde nierfunctie

Lamivudine- en zidovudinespiegels nemen toe bij patiënten met een verminderde nierfunctie door een afgenomen klaring (zie rubriek 4.4). Indien een aanpassing van de dosering nodig is wordt het daarom aangeraden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen toe te dienen. De arts wordt verwezen naar de afzonderlijke productinformatie van deze geneesmiddelen.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens verkregen bij patiënten met cirrose wijzen op de mogelijkheid van cumulatie van zidovudine bij patiënten met verminderde leverfunctie wegens verminderde glucuronidering. Gegevens van patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door de leverfunctiestoornis. Aangezien het nodig kan zijn om de dosering van zidovudine aan te passen, wordt het aanbevolen om bij patiënten met een ernstige verminderde leverfunctie lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen toe te dienen. De arts wordt verwezen naar de afzonderlijke productinformatie van deze geneesmiddelen.

Doseringsaanpassingen bij patiënten met hematologische bijwerkingen

Indien het hemoglobinegehalte afneemt tot onder de 9 g/dl (5,59 mmol/l) of het aantal neutrofielen afneemt tot onder 1,0 x 10^9/l kan een aanpassing van de dosering van zidovudine nodig zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Aangezien de dosering niet kan worden aangepast met Combivir dienen lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Dosering bij ouderen

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Het verdient echter aanbeveling extra voorzichtig te zijn in deze groep vanwege met de leeftijd samenhangende veranderingen, zoals de vermindering van de nierfunctie en veranderingen van hematologische parameters.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zidovudine dient niet aan patiënten gegeven te worden met een abnormaal laag aantal neutrofielen (< 0,75 x 10^9/l) of een abnormaal laag hemoglobinegehalte (< 7,5 g/dl of 4,65 mmol/l). Combivir is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In deze rubriek zijn de speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik opgenomen die relevant zijn voor lamivudine en zidovudine. Er zijn geen aanvullende waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor het combinatieproduct Combivir.

Het wordt aanbevolen de afzonderlijke preparaten met lamivudine en zidovudine te gebruiken in gevallen waarin een doseringsaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 4.2). De arts dient hiervoor de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Het gelijktijdig gebruik van stavudine met zidovudine dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Opportunistische infecties

Patiënten die Combivir of andere antiretrovirale therapie krijgen, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met hiv-infectie.

Hematologische bijwerkingen

Anemie, neutropenie en leukopenie (gewoonlijk secundair aan neutropenie) kunnen naar verwachting optreden bij patiënten die zidovudine ontvangen. Deze bijwerkingen treden vaker op bij hogere doseringen zidovudine (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten die vóór behandeling een slechte beenmergstatus bezitten, met name in het geval van een gevorderd stadium van de hiv. Hematologische parameters dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3) bij patiënten die Combivir ontvangen. Deze hematologische effecten worden gewoonlijk niet waargenomen voor de eerste vier tot zes weken van de behandeling. Het verdient in het algemeen aanbeveling om bij patiënten met symptomatische hiv in een gevorderd stadium gedurende de eerste drie maanden van de behandeling ten minste elke twee weken het bloed te controleren en vervolgens tenminste maandelijks.

Bij patiënten in een vroeg stadium van hiv komen hematologische bijwerkingen weinig frequent voor. Afhankelijk van de algemene conditie van de patiënt kan bloedonderzoek minder vaak worden uitgevoerd, bijv. eenmaal per één tot drie maanden.

Indien ernstige anemie of beenmergsuppressie optreedt tijdens de behandeling met Combivir, kan het noodzakelijk zijn om de dosering van zidovudine aan te passen. Dit is ook het geval bij patiënten met een reeds bestaande beenmergdepressie, bijvoorbeeld hemoglobine < 9 g/ dl (5,59 mmol/l) of
< 1,0 x 10^9 neutrofielen/l (zie rubriek 4.2). Aangezien de dosering niet kan worden aangepast met Combivir dienen lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Pancreatitis

Gevallen van pancreatitis zijn zelden waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met lamivudine of zidovudine. Het is echter onduidelijk of deze gevallen te wijten waren aan de antiretrovirale behandeling of aan de onderliggende hiv. De behandeling met Combivir moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen/symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

Lactaatacidose

lactaatacidose wordt meestal geassocieerd met hepatomegalie en hepatische steatose en is gerapporteerd bij het gebruik van zidovudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactatemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), niet-specifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of zware ademhaling) of neurologische symptomen (inclusief verzwakte motoriek).

Lactaatacidose heeft een hoog sterftecijfer en kan geassocieerd worden met pancreatitis, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

Lactaatacidose treedt in het algemeen op na enkele tot verschillende maanden van de behandeling.

Behandeling met zidovudine dient te worden gestaakt indien er sprake is van symptomatische hyperlactatemie, metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of snel toenemende aminotransferasespiegels.

Voorzichtigheid is geboden wanneer zidovudine wordt toegediend aan elke patiënt (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (inclusief bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en worden behandeld met alfa interferon en ribavirine kunnen een speciale risicogroep vormen.

Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Lipoatrofie

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat samenhangt met mitochondriale toxiciteit. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling. Dit verlies van vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen, kan irreversibel zijn indien wordt overgestapt op een regime zonder zidovudine. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van lipoatrofie tijdens de behandeling met zidovudine en zidovudine-bevattende middelen (Combivir en Trizivir). Er moet op een alternatief

regime worden overgegaan indien er een verdenking is op het ontstaan van lipoatrofie.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* - CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (vaak PCP genoemd). Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Leverziekte

Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en hepatitis B virus (HBV), is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B in de Zeffix samenvatting der productkenmerken (SmPC).

De veiligheid en doeltreffendheid van zidovudine is niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leverziekten.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van Combivir wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met HBV, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie gedurende vier maanden te controleren, omdat het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie tijdens de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Patiënten geïnfecteerd met het hepatitis-C-virus

Het gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Combivir mag niet ingenomen worden met enig ander geneesmiddel dat lamivudine bevat of met geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Toediening aan mensen met een matig verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Combivir krijgen, kan sprake zijn van een blootstelling aan lamivudine (AUC) die 1,6 tot 3,3 keer hoger is dan die van patiënten met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min. Er zijn geen veiligheidsgegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin Combivir werd vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die lamivudine in een aangepaste dosis kregen. In de oorspronkelijke registratie-onderzoeken naar lamivudine in combinatie met zidovudine gingen hogere blootstellingen aan lamivudine gepaard met meer meldingen van hematologische toxiciteiten (neutropenie en anemie), hoewel van stopzetting vanwege zowel neutropenie als anemie sprake was bij < 1% van de proefpersonen. Andere bijwerkingen in verband met lamivudine (zoals maag-darmstelsel- en leveraandoeningen) kunnen optreden.

Patiënten met een aanhoudende creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Combivir krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met lamivudine, en dan met name op hematologische toxiciteiten. Als nieuwe of erger wordende neutropenie of anemie zich ontwikkelt, wordt een dosisaanpassing van lamivudine, volgens de voorschrijfinformatie van lamivudine, geïndiceerd, wat niet kan worden bereikt met Combivir. Combivir dient te worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen dienen te worden gebruikt om de behandeling samen te stellen.

Hulpstoffen

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combivir bevat lamivudine en zidovudine, daarom zijn alle interacties die worden waargenomen bij deze afzonderlijke geneesmiddelen relevant voor Combivir. In klinisch onderzoek is aangetoond dat er geen klinisch significante interacties optreden tussen lamivudine en zidovudine.

Zidovudine wordt primair gemetaboliseerd door UGT-enzymen: gelijktijdige toediening van induceerders of remmers van UGT-enzymen zou de blootstelling aan zidovudine kunnen veranderen. Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door transporteiwitten van organische kationen (OCT's); gelijktijdige toediening van lamivudine met OCT-remmers of met nefrotoxische geneesmiddelen kan de blootstelling aan lamivudine verhogen.

Lamivudine en zidovudine worden niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P_{450}-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2C9 of CYP2D6), en dit enzymsysteem zelf wordt ook door geen van beide geneesmiddelen geremd of geïnduceerd. Er bestaat daarom een geringe mogelijkheid op interacties met antiretrovirale proteaseremmers, niet-nucleosiden en andere geneesmiddelen die door belangrijke P_{450}-enzymen worden gemetaboliseerd.

Alleen bij volwassenen is interactieonderzoek uitgevoerd. De hierna vermelde lijst bevat niet alle mogelijke interacties maar is wel representatief voor de bestudeerde klassen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbeveling ten aanzien van gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN		
didanosine/lamivudine	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
didanosine/zidovudine	interactie niet onderzocht	
stavudine/lamivudine	interactie niet onderzocht	combinatie niet aanbevolen
stavudine/zidovudine	in-vitro antagonisme van anti-hiv-activiteit tussen stavudine en zidovudine zou kunnen leiden tot een verminderde effectiviteit van beide geneesmiddelen	
ANTI-INFECTIVA		
atovaquon/lamivudine	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend
atovaquon/zidovudine (750 mg tweemaal daags met voedsel/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑33% atovaquon AUC ↔	
claritromycine/lamivudine	interactie niet onderzocht	afzonderlijke toediening van Combivir en claritromycine met een tussenpoos van ten minste 2 uur
claritromycine/zidovudine (500 mg tweemaal daags/100 mg iedere 4 uur)	zidovudine AUC ↓12%	
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg eenmalige dosering)	lamivudine: AUC ↑40% trimethoprim: AUC ↔ sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van het organische kation transportsysteem)	geen aanpassing van de Combivir dosering noodzakelijk, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2) wanneer gelijktijdige toediening met co-trimoxazol aangewezen is, moeten de patiënten klinisch worden gecontroleerd. Hoge doseringen trimethoprim/ sulfamethoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PCP) en toxoplasmose zijn niet onderzocht en moeten worden vermeden
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/zidovudine	interactie niet onderzocht	
ANTIMYCOTICA		
fluconazol/lamivudine	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
fluconazol/zidovudine (400 mg eenmaal daags/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑74% (UGT-remming)	
GENEESMIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIA		
rifampicine/lamivudine	interactie niet onderzocht	onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen ten aanzien van aanpassing van de dosering
rifampicine/zidovudine (600 mg eenmaal daags/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↓48% (UGT-inductie)	

ANTICONVULSIVA		
fenobarbital/lamivudine	interactie niet onderzocht	onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen ten aanzien van aanpassing van de dosering
fenobarbital/zidovudine	interactie niet onderzocht mogelijkheid op lichte verlaging van de zidovudine plasmaconcentraties door UGT-inductie	
fenytoïne/lamivudine	interactie niet onderzocht	controleer fenytoïne concentraties
fenytoïne/zidovudine	fenytoïne AUC ↑↓	
valproïnezuur/lamivudine	interactie niet onderzocht	
valproïnezuur/zidovudine (250 mg of 500 mg driemaal daags/100 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑80% (UGT-remming)	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
ANTIHISTAMINICA (HISTAMINE H2-RECEPTORANTAGONISTEN)		
ranitidine/lamivudine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk Ranitidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem.	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
ranitidine/zidovudine	interactie niet onderzocht	
cimetidine/lamivudine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk Ranitidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem.	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
cimetidine/zidovudine	interactie niet onderzocht	

CYTOTOXISCHE MIDDELEN		
cladribine/lamivudine	Interactie niet onderzocht *In vitro* remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine.	Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
OPIOÏDEN		
methadon/lamivudine	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8) aanpassing van de dosering methadon onwaarschijnlijk in het merendeel van de patiënten; soms kan methadonretitratie noodzakelijk zijn
methadon/zidovudine (30 tot 90 mg eenmaal daags/200 mg iedere 4 uur)	zidovudine AUC ↑43% methadon AUC ↔	
URICOSURICUM		
probenecide/lamivudine	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
probenecide/zidovudine (500 mg viermaal daags/2mg/kg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑106% (UGT-remming)	
OVERIG		
sorbitol oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing van 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Combivir met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.

Afkortingen: ↑ = toename; ↓ = afname; ↔ = geen significante verandering; AUC = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (= area under the concentration versus time curve); C_{max}=maximaal waargenomen concentratie; CL/F= schijnbare orale lichaamsklaring

Een exacerbatie van anemie door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het behandelingsregime van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog opgehelderd moet worden. Het gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen vanwege een toegenomen risico op anemie (zie rubriek 4.4).

Er kan overwogen worden om zidovudine in een al vastgestelde antiretrovirale combinatietherapie te vervangen. Dit zou bijzonder belangrijk kunnen zijn bij patiënten van wie bekend is dat zidovudine anemie induceert.

Gelijktijdige behandeling, en in het bijzonder acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of myelosuppressieve geneesmiddelen (bijvoorbeeld systemisch toegediend pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan eveneens leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine. Als gelijktijdige behandeling met Combivir en een van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moet bijzondere zorg worden besteed aan het controleren van de nierfunctie en de hematologische parameters en dient, indien noodzakelijk, de dosering van een of meerdere geneesmiddelen te worden verlaagd.

Beperkte gegevens uit klinisch onderzoek duiden niet op een significant verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine in combinatie met co-trimoxazol (zie de interactie-informatie hierboven betreffende lamivudine en co-trimoxazol), verneveld pentamidine, pyrimethamine en aciclovir in doseringen gebruikt voor profylaxe.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel dierexperimentele gegevens als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen. In dit geval is aangetoond dat het gebruik van zidovudine door zwangere vrouwen, met vervolgbehandeling van hun pasgeboren kinderen, de mate van hiv-overdracht van moeder op foetus vermindert. Er is een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen die lamivudine of zidovudine ingenomen hebben; er zijn geen aanwijzingen dat er misvormingen optreden (meer dan 3.000 gegevens na blootstelling in het eerste trimester per actief bestanddeel, waarvan meer dan 2.000 gegevens met blootstelling aan zowel lamivudine als zidovudine). Gebaseerd op dit grote aantal gegevens is het risico op misvormingen bij mensen onwaarschijnlijk.

De actieve bestanddelen van Combivir kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen; van zidovudine is in één dierstudie aangetoond dat het transplacentaal carcinogeen is (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Bij met hepatitis gecoïnfecteerde patiënten die worden behandeld met lamivudine-bevattende geneesmiddelen zoals Combivir en die vervolgens zwanger worden, moet de mogelijkheid van re-activatie van hepatitis overwogen worden wanneer met lamivudine gestopt wordt.

Mitochondriale disfunctie: voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Zowel lamivudine als zidovudine worden uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die gelijk zijn aan die in het serum.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Na het toedienen van een enkelvoudige dosering van 200 mg zidovudine aan met hiv geïnfecteerde vrouwen was de gemiddelde concentratie zidovudine in moedermelk en serum gelijk.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Noch van zidovudine noch van lamivudine is in onderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten aangetoond dat de vruchtbaarheid wordt verminderd.
Er zijn geen gegevens over het effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen.
Het is niet aangetoond dat zidovudine bij mannen de aantallen, morfologie of motiliteit van de spermatozoën beïnvloedt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn bijwerkingen gerapporteerd tijdens de behandeling van hiv met lamivudine en zidovudine alleen of in combinatie. In veel van deze gevallen is het onduidelijk of ze gerelateerd zijn aan lamivudine, zidovudine, of de vele andere geneesmiddelen die worden toegepast bij de behandeling van de hiv, of het resultaat zijn van het onderliggende ziekteproces.

Aangezien Combivir lamivudine en zidovudine bevat, kunnen het type en de ernst van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met een van de componenten van Combivir worden verwacht. Er is geen aanwijzing voor aanvullende toxiciteit als gevolg van gelijktijdige toediening van de twee componenten.

Gevallen van lactaatacidose, die soms fataal zijn en die gewoonlijk gepaard gaan met ernstige hepatomegalie en leversteatose, zijn gemeld bij gebruik van zidovudine (zie rubriek 4.4).

De behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. Patiënten die Combivir krijgen, moeten regelmatig onderzocht en ondervraagd worden op tekenen van lipoatrofie. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Combivir niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Lamivudine

Bijwerkingen die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: neutropenie en anemie (beiden soms ernstig), trombocytopenie
Zeer zelden: aplasie van de rode bloedcellen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: lactaatacidose

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, slapeloosheid
Zeer zelden: perifere neuropathie (of paresthesie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoesten, neusklachten

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree
Zelden: pancreatitis, verhoging van serumamylasespiegels

Lever- en galaandoeningen

Soms: voorbijgaande verhogingen van de leverenzymen (ASAT, ALAT)
Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, alopecia
Zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: artralgie, spieraandoeningen
Zelden: rhabdomyolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, malaise, koorts

Zidovudine

Het bijwerkingenpatroon lijkt voor volwassenen en adolescenten hetzelfde te zijn. De meest ernstige bijwerkingen omvatten anemie (waarvoor bloedtransfusies noodzakelijk kunnen zijn), neutropenie en leukopenie. Deze treden vaker op bij hogere doseringen (1.200 tot 1.500 mg/dag) en bij patiënten in een gevorderd stadium van hiv (vooral wanneer er voor aanvang van de behandeling een lage beenmergreserve is) en met name bij patiënten met CD4-waarden < 100/mm^3 (zie rubriek 4.4).

De incidentie van neutropenie was eveneens verhoogd bij patiënten die bij het begin van de behandeling met zidovudine een gering aantal neutrofielen, een laag hemoglobinegehalte en een lage vitamine B_{12}-spiegel hadden.

Bijwerkingen die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, neutropenie en leukopenie
Soms: trombocytopenie en pancytopenie (met beenmerghypoplasie)
Zelden: aplasie van de rode bloedcellen
Zeer zelden: aplastische anemie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: lactaatacidose in de afwezigheid van hypoxemie, anorexie

Psychische stoornissen

Zelden: angst en depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn
Vaak: duizeligheid
Zelden: slapeloosheid, paresthesieën, slaperigheid, verlies van geestelijke scherpte, convulsies

Hartaandoeningen

Zelden: cardiomyopathie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: kortademigheid
Zelden: hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: braken, buikpijn, diarree
Soms: flatulentie
Zelden: pigmentatie van de mucosa in de mond, aantasting van de smaak en dyspepsie, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoogde bloedspiegels van de leverenzymen en bilirubine
Zelden: leverstoornissen zoals ernstige hepatomegalie met steatose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag en pruritus
Zelden: nagel- en huidpigmentatie, urticaria en transpireren

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie
Soms: myopathie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: veranderde plasfrequentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: malaise
Soms: koorts, gegeneraliseerde pijn en asthenie
Zelden: koude rillingen, pijn op de borst, een griepachtig syndroom

De beschikbare informatie van zowel placebogecontroleerde studies als open studies geeft aan dat de incidentie van misselijkheid en andere frequent gemelde klinische bijwerkingen consequent afneemt in de tijd gedurende de eerste paar weken van behandeling met zidovudine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring opgedaan met overdosering van Combivir. Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen geïdentificeerd na acute overdosering met lamivudine of zidovudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis. Hemodialyse en peritoneale dialyse blijken op de eliminatie van zidovudine een beperkt effect te hebben, maar wel de eliminatie van de glucuronide metaboliet te bevorderen. Voor meer informatie dient de arts de afzonderlijke productinformatie van lamivudine en zidovudine te raadplegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC–code: J05AR01

Lamivudine en zidovudine zijn nucleoside-analogen die actief zijn tegen hiv. Bovendien is lamivudine actief tegen het hepatitis-B-virus (HBV). Beide geneesmiddelen worden intracellulair gemetaboliseerd tot respectievelijk de actieve vormen, lamivudine 5'-trifosfaat (TP) en zidovudine 5'-TP. Het belangrijkste werkingsmechanisme is "chain termination" van het virale reverse transcriptase. Lamivudine-TP en zidovudine-TP vertonen *in vitro* een selectieve remming tegen de hiv-1 en hiv-2 replicatie; lamivudine is ook actief tegen zidovudine-resistente isolaten van hiv. Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine en nevirapine). Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met zidovudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine en interferon-alfa).

Lamivudineresistentie van het hiv-1 bestaat uit de ontwikkeling van een M184V-aminozuur-verandering vlakbij de actieve plaats voor de virale reverse transcriptase (RT). Deze variant komt zowel *in vitro* voor, als bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verlaagd viraal replicatievermogen. *In vitro* studies geven aan dat zidovudine-resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden voor lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onbepaald.

In vitro gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite zeer beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's) altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

Kruisresistentie door de M184V RT is beperkt tot de klasse van nucleoside-remmers. Zidovudine en stavudine blijven hun antivirale activiteit behouden bij lamivudine-resistente hiv-1. Abacavir blijft zijn antivirale activiteit behouden bij lamivudine-resistente hiv-1, die enkel de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant vertoont een minder dan viervoudige afname in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. *In vitro* gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen variëren volgens de gebruikte methodologie.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor de lymfocyt en monocyt-macrofaag cellijnen en voor verschillende beenmerg-stamcellen *in vitro*. De resistentie voor thymidine-analogen (waaronder zidovudine) is goed bekend en is te wijten aan de progressieve accumulatie van specifieke mutaties van het hiv-reverse transcriptase die kunnen gaan tot zes mutaties, ter hoogte van de codons 41, 67, 70, 210, 215 en 219. De virussen verwerven een fenotypische resistentie voor de thymidine-analogen door de associatie van mutaties ter hoogte van de codons 41 en 215 of door accumulatie van minstens vier van de zes mutaties. De typische mutaties voor de thymidine-analogen kunnen op zich alleen niet leiden tot een sterke kruisresistentie voor een ander nucleoside, vandaar dat vervolgens een van de andere reverse transcriptaseremmers kan worden gebruikt.

Er bestaan twee mutatieschema's die leiden tot een resistentie voor verschillende geneesmiddelen. Het eerste wordt gekenmerkt door mutaties van het hiv-reverse transcriptase ter hoogte van de codons 62, 75, 77, 116 en 151. Het tweede wordt gekenmerkt door een T69S-mutatie, plus een insertie van zes basenparen op dezelfde positie. Deze twee schema's leiden tot een fenotypische resistentie voor AZT, alsook voor alle andere goedgekeurde NRTI's. Beide schema's van multipele resistentie voor de nucleoside-analogen beperken de latere therapeutische opties aanzienlijk.

Klinische ervaring

In klinische studies vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de hiv-1 virale lading en een toename van de CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie van lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico op de verdere ontwikkeling van de ziekte en sterfelijkheid.

Lamivudine en zidovudine worden wijd verspreid gebruikt als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere anti-retrovirale middelen van dezelfde klasse (NRTI's) of van andere klassen (PI's, niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat, is effectief gebleken bij zowel antiretrovirale naïeve patiënten als bij patiënten die de virussen vertonen met M184V-mutaties.

Gegevens uit klinische studies tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van zidovudine-resistente isolaten vertraagt bij individuen die nog geen antiretrovirale therapie hebben ontvangen. Individuen die lamivudine en zidovudine krijgen met of zonder gelijktijdige additionele antiretrovirale behandeling en die reeds M184V-mutante virussen vertonen, ondervinden ook een vertraging in het ontstaan van mutaties die leiden tot resistentie tegen zidovudine en stavudine (Thymidine Analogen Mutaties; TAM's).

De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van hiv voor lamivudine en zidovudine en de klinische respons voor lamivudine/zidovudine-bevattende therapie wordt verder onderzocht.

Lamivudine is met een dosis van 100 mg eenmaal daags ook doeltreffend bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische HBV-infectie (voor details van de klinische studies, zie ook de Samenvatting van productkenmerken van Zeffix). Echter, bij de behandeling van de hiv-infectie is enkel een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine (in combinatie met andere anti-retrovirale middelen) doeltreffend bevonden.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met hiv die ook geïnfecteerd waren met HBV.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine en zidovudine worden goed geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80-85% en tussen 60-70% voor zidovudine.

In een bioequivalentiestudie is Combivir vergeleken met gelijktijdige toediening van tabletten lamivudine 150 mg en tabletten zidovudine 300 mg. Het effect van voedsel op de snelheid en de mate van absorptie is ook bestudeerd. Bij nuchtere personen bleek Combivir bio-equivalent te zijn aan tabletten lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg.

Na toediening van een enkele dosis Combivir bij gezonde vrijwilligers bedroegen de gemiddelde (variabiliteitcoëfficiënt: CV) C_{max} waarden van lamivudine en zidovudine respectievelijk 1,6 µg/ml (32%) en 2,0 µg/ml (40%) en de overeenkomende waarden voor de AUC bedroegen respectievelijk 6,1 µg u/ml (20%) en 2,4 µg u/ml (29%). De mediane t_{max}-waarden (spreiding) van lamivudine en zidovudine waren respectievelijk 0,75 (0,50-2,00) uur en 0,5 (0,25-2,00) uur. Na toediening van Combivir aan personen die gelijktijdig voedsel tot zich namen en aan nuchtere personen bleek dat de mate van absorptie van lamivudine en zidovudine ($AUC\infty$) en de geschatte halfwaardetijd gelijk was, ofschoon de absorptiesnelheid (C_{max} en t_{max}) was vertraagd. Op grond van deze gegevens kan Combivir zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Het is niet waarschijnlijk dat toediening van fijngemaakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of drank effect heeft op de farmaceutische kwaliteit en dus is het ook niet waarschijnlijk dat dit het therapeutische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische eigenschappen, en gaat uit van de aanname dat de patiënt de tabletten fijnmaakt, 100% ervan vermengt en onmiddellijk inneemt.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld schijnbare verdelingsvolume van lamivudine en zidovudine respectievelijk 1,3 en 1,6 l/kg te zijn. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en het is beperkt gebonden aan het voornaamste plasma-eiwit albumine (<36% aan serumalbumine in *in-vitro* studies). De plasma-eiwitbinding van zidovudine bedraagt 34% tot 38%. Interacties als gevolg van verdringing op de receptorbindingsplaats worden niet verwacht bij Combivir.

Gegevens laten zien dat lamivudine en zidovudine in het centraal zenuwstelsel (CZS) doordringen en de cerebrospinale vloeistof (*cerebrospinal fluid* - CSF) bereiken. De gemiddelde verhouding CSF/serum lamivudine- en zidovudineconcentraties 2-4 uur na orale toediening zijn respectievelijk ongeveer 0,12 en 0,5. De werkelijke mate van CZS-doordringing van lamivudine en de relatie met klinische effectiviteit zijn onbekend.

Biotransformatie

Metabolisme van lamivudine levert slechts een geringe bijdrage aan de eliminatie. Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd via renale excretie uitgescheiden.
De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de lage plasma-eiwitbinding.

Het 5'-glucuronide van zidovudine is de belangrijkste metaboliet in zowel plasma als in urine en bedraagt ongeveer 50 tot 80% van de toegediende dosis, die renaal uitgescheiden wordt. Na intraveneuze toediening is 3'amino-3'-deoxythymidine (AMT) aangetoond als metaboliet van zidovudine.

Eliminatie

De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/uur/kg, die voornamelijk via de nieren plaatsvindt (>70%) via organisch kationentransport. Studies met patiënten met nierinsufficiëntie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een gestoorde nierfunctie. Aanpassing van de dosering is vereist indien de creatinineklaring ≤ 30 ml/min is (zie rubriek 4.2).

Uit studies met intraveneus toegediend zidovudine blijkt dat de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd 1,1 uur is en de gemiddelde systemische klaring 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geschat op 0,34 l/uur/kg, hetgeen erop wijst dat glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie door de nier plaatsvindt. Bij patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis nemen de zidovudine-concentraties toe.

Farmacokinetiek bij kinderen

Bij kinderen vanaf een leeftijd van 5-6 maanden is het farmacokinetische profiel van zidovudine gelijk aan dat van volwassenen. Zidovudine wordt goed geabsorbeerd vanuit de darm en is bij alle doseringsniveaus bestudeerd bij volwassenen en kinderen. De biologische beschikbaarheid was tussen de 60-74% met een gemiddelde van 65%. C_{ssmax} –waarden waren 4,45 µM (1,19 µg/ml) na een dosering van 120 mg zidovudine (in oplossing)/m^2 lichaamsoppervlakte en 7,7 µM (2,06 µg/ml) bij 180 mg/m^2 lichaamsoppervlakte. Doseringen van 180 mg/m^2 viermaal daags bij kinderen gaf een vergelijkbare systemische blootstelling (24 uur AUC 40,0 uur µM of 10,7 uur µg/ml) als doseringen van 200 mg zesmaal daags bij volwassenen (40,7 uur µM of 10,9 uur µg/ml).

Bij zes met hiv-geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2-13 jaar, werd zidovudine-plasmafarmacokinetiek onderzocht terwijl de personen 120 mg/m^2 zidovudine driemaal daags kregen en nogmaals nadat dit was gewijzigd in 180 mg/m^2 tweemaal daags. De systemische blootstellingen (dagelijkse AUC en C_{max}) in plasma van het tweemaal daagse schema leken equivalent aan die van identieke totale dagelijkse dosering verdeeld over drie doseringen (Bergshoeff, 2004).

In het algemeen is de lamivudine-farmacokinetiek bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen. De absolute biologische beschikbaarheid (ongeveer 55-65%) was echter verminderd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bovendien waren de waarden van de systemische klaring hoger bij jongere kinderen en namen deze af met de leeftijd, zodanig dat rond de 12-jarige leeftijd de waarden voor volwassenen werden benaderd. Vanwege deze verschillen is de aanbevolen dosering voor lamivudine bij kinderen (in de leeftijd ouder dan drie maanden en met een lichaamsgewicht lager dan 30 kg) 4 mg/kg tweemaal daags. Deze dosering zal een gemiddelde AUC_{0-12} bereiken variërend van ongeveer 3.800 tot 5.300 ng uur/ml. Recente bevindingen wijzen erop dat de blootstelling bij kinderen jonger dan 6 jaar mogelijk met 30% is verlaagd ten opzichte van andere leeftijdsgroepen. Aanvullende gegevens over dit fenomeen worden afgewacht. Op dit ogenblik wijzen de beschikbare gegevens er niet op dat lamivudine in deze leeftijdsgroep minder werkzaam is.

Farmacokinetiek tijdens de zwangerschap

De farmacokinetiek van lamivudine en zidovudine tijdens de zwangerschap is gelijk aan die van niet zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De klinisch relevante effecten van gelijktijdige toediening van lamivudine en zidovudine zijn anemie, neutropenie en leukopenie.

Mutageniciteit en carcinogeniteit

Noch lamivudine, noch zidovudine zijn mutageen in bacteriële testsystemen maar remmen, in overeenstemming met andere nucleoside-analogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in-vitro* tests bij zoogdieren, zoals in de lymfoomtest bij de muis.

Lamivudine heeft*in vivo* geen genotoxische activiteit laten zien in *in vivo* onderzoeken bij doses die plasmaconcentraties geven die ongeveer 40-50 maal hoger zijn dan klinische plasmaconcentraties. Bij muizen zijn tijdens micronucleus studies met herhaalde orale toediening van zidovudine, clastogene effecten waargenomen. In lymfocyten uit perifeer bloed van *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS)-patiënten die een behandeling met zidovudine ontvingen, werden hogere aantallen chromosoombreuken waargenomen.

Een vooronderzoek heeft aangetoond dat zidovudine wordt ingebouwd in het nucleair DNA van leukocyten van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, die zidovudine innemen als behandeling van hiv-1 infectie of ter preventie van moeder/kindtransmissie. Zidovudine werd ook ingebouwd in het DNA van leukocyten uit navelstrengbloed van kinderen van met zidovudine behandelde moeders. Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat, bij foetussen die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen en toonde aan dat er evidentie is voor meer telomeerverkorting dan bij diegene die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

De carcinogene potentie van de combinatie van lamivudine en zidovudine is niet onderzocht.

In langdurige orale carcinogeniteitsstudies in ratten en muizen heeft lamivudine geen carcinogene potentie laten zien.

In carcinogeniteitstesten met oraal toegediend zidovudine bij muizen en ratten werden laat verschijnende vaginale epitheliale tumoren gezien. In een daaropvolgende intravaginale carcinogeniteitsstudie bij knaagdieren werd de hypothese bevestigd dat vaginale tumoren het resultaat zijn van een langdurige lokale blootstelling van het vaginaal epitheel aan niet gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere zidovudine-gerelateerde tumoren gezien in beide geslachten van deze species.

Bovendien zijn er twee transplacentale carcinogeniteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In een studie, opgezet door het Amerikaanse Nationale Kankerinstituut, werden de maximaal verdraagbare doses zidovudine toegediend aan zwangere muizen gedurende dag 12 tot dag 18 van de draagtijd. In het nageslacht dat werd blootgesteld aan de hoogste doses (420 mg/kg geboortegewicht) werd één jaar na de geboorte een verhoogde incidentie van tumoren waargenomen in de longen, lever en het vrouwelijke voortplantingssysteem.

In een tweede carcinogeniteitsstudie werden muizen in de prenatale fase gedurende 24 maanden blootgesteld aan zidovudine in doseringen tot 40 mg/kg te beginnen voor de geboorte, vanaf de tiende dag van de zwangerschap. De aan de behandeling gerelateerde bevindingen beperkten zich tot laat verschijnende epitheliale tumoren van de vagina die met eenzelfde incidentie en op hetzelfde moment verschenen als die in de standaard carcinogeniteitsstudie na orale toediening. De tweede studie gaf derhalve geen duidelijkheid over een transplacentale carcinogene werking van zidovudine.

Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend is, wijzen deze gegevens erop dat het potentiële klinische voordeel bij mensen opweegt tegen een carcinogeen risico.

In reproductietoxiciteitsstudies heeft lamivudine bewezen, bij een relatief lage systemische belasting, vergelijkbaar met die bij de mens, een toename te veroorzaken in vroege embryonale letaliteit bij konijnen maar niet bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische belasting. Zidovudine had dezelfde effecten in beide species maar alleen bij zeer hoge systemische belasting. Lamivudine blijkt in dierstudies niet teratogeen te zijn. In een studie bij ratten veroorzaakte een voor de moeder toxische dosis zidovudine een toename van de incidentie van foetale misvormingen tijdens de organogenese. Er was geen aanwijzing dat er bij lagere doses foetale misvormingen werden waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
microkristallijne cellulose (E460)
natriumzetmeelglycolaat
colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Tabletomhulling
hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol 400
polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes die ondoorschijnende PVC/aluminium blisterverpakkingen bevatten.
Doosjes die een witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles bevatten, die is voorzien van een door kinderen moeilijk te openen sluiting. Elk verpakkingstype bevat 60 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 1998
Datum van laatste verlenging: 13 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 augustus 2022 (versie 53)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.