Combivir 150 mg/300 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Weiße bis cremig weiße, kapselförmige Filmtabletten mit Bruchkerbe, die auf beiden Seiten mit der Gravur „GXFC3“ versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, eingeleitet werden.
Combivir kann sowohl mit den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.
Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden. Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, können die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).
Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir beträgt 1 Tablette zweimal täglich.
Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend.
Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich.
Das Dosisschema für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 14 – 30 kg basiert hauptsächlich auf einer pharmakokinetischen Modellierung und wird durch Daten aus klinischen Studien, in denen die Komponenten Lamivudin und Zidovudin einzeln angewendet wurden, gestützt. Da es zu einer erhöhten Zidovudin-Exposition kommen kann, muss eine engmaschige Sicherheitsüberwachung bei diesen Patienten gewährleistet sein. Falls eine gastrointestinale Unverträglichkeit bei Patienten mit einem Körpergewicht von 21 - 30 kg auftreten sollte, kann ein alternatives Dosierungsschema von einer halben Tablette dreimal täglich gegeben werden, um damit die Verträglichkeit möglicherweise zu verbessern.
Combivir Tabletten sollen nicht bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg angewendet werden, da die Dosierung nicht entsprechend dem Gewicht des Kindes angepasst werden kann. Diese Patienten sollten Lamivudin und Zidovudin als getrennte Formulierungen einnehmen entsprechend den Dosierungsempfehlungen für diese Arzneimittel. Für diese Patienten sowie für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, stehen Lamivudin und Zidovudin in Form von Lösungen zum Einnehmen zur Verfügung.
Wenn ein Abbruch der Behandlung mit einem der Wirkstoffe von Combivir oder eine Dosisreduzierung notwendig ist, sind Lamivudin- und Zidovudin-Monopräparate als Tabletten/ Kapseln und Lösung zum Einnehmen erhältlich.
Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Die Lamivudin- und Zidovudinspiegel sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht. Da bei diesen Patienten eine Dosisanpassung notwendig sein kann, wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\leq$ 50 ml/min) die Anwendung von Lamivudin- und Zidovudin-haltigen Monopräparaten empfohlen. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformation für diese Präparate zurückgreifen.
Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Begrenzte Daten über Patienten mit Leberzirrhose deuten darauf hin, dass der Wirkstoff Zidovudin infolge der verringerten Glucuronidierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren kann. Daten von Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Da jedoch eine Anpassung der Zidovudin-Dosis erforderlich sein kann, wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die Anwendung von Lamivudin- und Zidovudin-haltigen Monopräparaten empfohlen. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.
Dosisanpassung bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen:
Wenn der Hämoglobinspiegel auf unter 9 g/dl bzw. 5,59 mmol/l oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf unter 1,0 x 10^9/l fällt, kann eine Reduzierung der Zidovudin-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Da eine derartige Reduzierung der Dosis mit Combivir nicht möglich ist, sind in diesen Fällen Zidovudin- und Lamivudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Präparate zurückgreifen.
Dosierung bei älteren Patienten:

Hierzu liegen keine spezifischen Daten vor. Wegen altersbedingter Veränderungen wie z.B. die Einschränkung der Nierenfunktion oder Änderungen hämatologischer Parameter ist bei diesen Patienten jedoch besondere Vorsicht geboten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da Zidovudin bei Patienten mit einer abnorm niedrigen Anzahl neutrophiler Granulozyten (<0,75 x 10^9/l) oder mit abnorm niedrigen Hämoglobinspiegeln (<7,5 g/dl oder 4,65 mmol/l) kontraindiziert ist, darf Combivir bei diesen Patienten ebenfalls nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für die beiden Arzneistoffe Lamivudin und Zidovudin von Bedeutung sind, wurden in diesen Abschnitt aufgenommen. Es gibt keine zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise, die für das Kombinationsprodukt Combivir relevant sind.

Es wird empfohlen, in den Fällen, in denen eine Dosisanpassung erforderlich ist, Lamivudin- bzw. Zidovudin-haltige Monopräparate anzuwenden(siehe Abschnitt 4.2). In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Opportunistische Infektionen: Patienten, die Combivir oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollen sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Infektionen besitzen, bleiben.

Hämatologische Nebenwirkungen: Bei Patienten, die Zidovudin erhalten, ist mit dem Auftreten von Anämie, Neutropenie und Leukopenie (normalerweise auf die Neutropenie folgend) zu rechnen. Diese treten vermehrt bei hohen Zidovudin-Dosierungen (1200 – 1500 mg/Tag) auf und bei Patienten, deren Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert ist, vor allem bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung. Die hämatologischen Parameter sollen daher bei Patienten, die Combivir erhalten, sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3). Diese Nebenwirkungen treten gewöhnlich nicht eher als 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Es wird für Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer HIV-Erkrankung generell empfohlen, innerhalb der ersten drei Monate der Therapie mindestens alle 2 Wochen und anschließend mindestens einmal monatlich eine Blutuntersuchung durchzuführen.

Bei Patienten im Anfangsstadium der HIV-Erkrankung sind hämatologische Nebenwirkungen selten. Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten können die Blutuntersuchungen in größeren Zeitabständen, z.B. alle 1 bis 3 Monate durchgeführt werden. Zusätzlich kann beim Auftreten schwerer Anämien oder einer Verringerung der Knochenmarkreserve während der Behandlung mit Combivir oder bei Patienten, die vor der Behandlung eine Beeinträchtigung des Knochenmarks aufwiesen (z.B. Hämoglobin <9 g/dl (5,59 mmol/l) oder Neutrophilenzahl <1,0 x 10^9/l), eine Dosisanpassung für Zidovudin erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Da eine derartige Dosisreduzierung mit Combivir nicht möglich ist, sind Zidovudin- und Lamivudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte sich in den jeweiligen Fachinformationen für diese Arzneimittel informieren.

Pankreatitis: Selten traten Fälle von Pankreatitis bei Patienten unter Lamivudin- und Zidovudinbehandlung auf. Obgleich nicht geklärt ist, ob diese Fälle im Zusammenhang mit der antiviralen Behandlung standen oder ob sie ein Ergebnis der Grunderkrankung waren, soll die Behandlung mit Combivir sofort abgebrochen werden, wenn klinische Anzeichen oder Symptome oder auch Abweichungen der Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Laktatazidose: Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Zidovudin berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Zidovudin soll bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigender Transaminasespiegel beendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Zidovudin bei jedem Patienten (insbesondere bei adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol). Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon-alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe

dar.
Patienten mit einem erhöhten Risiko sollen engmaschig überwacht werden
Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meist vorübergehend.
Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen umfassend auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.
Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.
Lipoatrophie: Die Behandlung mit Zidovudin wird mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Verbindung gebracht, wobei ein Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität gesehen wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen. Dieser Verlust an Fettgewebe, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß zeigt, ist beim Wechsel zu einem Zidovudin-freien Regime möglicherweise nicht reversibel. Während der Therapie mit Zidovudin oder Zidovudin-haltigen Arzneimitteln (Combivir und Trizivir) sollten Patienten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie untersucht werden. Die Behandlung sollte auf ein anderes Regime umgestellt werden, wenn der Verdacht auf Entwicklung einer Lipoatrophie besteht.
Gewicht und metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.
Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet.
Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (früher als Pneumocystis-carinii-Pneumonie bekannt). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten.
Lebererkrankungen: Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Zeffix zur Verfügung.
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Zidovudin wurde bei Patienten mit bestehenden signifikanten Leberstörungen nicht belegt.
Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Therapie von Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.
Wenn Combivir bei Patienten mit zusätzlicher Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker während der darauf folgenden 4 Monate empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.
Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.
Patienten mit einer Hepatitis-C-Virus-Koinfektion: Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Os-

teonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.
Combivir sollte nicht mit irgendeinem anderen Lamivudin- oder Emtricitabin-enthaltenden Arzneimittel eingenommen werden.
Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Combivir Lamivudin und Zidovudin enthält, sind alle für diese einzelnen Arzneistoffe berichteten Wechselwirkungen auch für Combivir relevant. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Lamivudin und Zidovudin gibt.
Zidovudin wird hauptsächlich durch UGT-Enzyme metabolisiert; gleichzeitige Einnahme von Induktoren oder Inhibitoren der UGT-Enzyme könnte die Zidovudin-Exposition verändern. Lamivudin wird renal ausgeschieden. Aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch Transporter für organische Kationen (OCTs) vermittelt; gleichzeitige Einnahme von Lamivudin mit OCT-Inhibitoren oder nephrotoxischen Arzneimitteln kann die Lamivudin-Exposition erhöhen.
Lamivudin und Zidovudin werden weder signifikant durch Cytochrom-P450-Enzyme (wie CYP 3A4, CYP 2C9 oder CYP 2D6) metabolisiert, noch hemmen oder induzieren sie dieses Enzymsystem. Daher ist die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern, Nicht-Nukleosidanaloga und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden, gering.
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die in nachfolgender Liste aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Arzneimittelklassen	***Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)***	***Empfehlung zur Komedikation***
Antiretrovirale Arzneimittel		
Didanosin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Didanosin/ Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Stavudin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Kombination wird nicht empfohlen.
Stavudin/ Zidovudin	Aus dem In-vitro-Antagonismus der Anti-HIV-Aktivität zwischen Stavudin und Zidovudin kann eine reduzierte Wirksamkeit beider Arzneimittel resultieren.	
Antiinfektiva		
Atovaquon/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt.
Atovaquon/ Zidovudin (750 mg zweimal täglich mit einer Mahlzeit/200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 33% Atovaquon AUC ↔	
Clarithromycin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Separate Einnahme von Combivir und Clarithromycin im Abstand von mindestens 2 Stunden.
Clarithromycin/ Zidovudin (500 mg zweimal täglich/100 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin AUC ↓ 12%	
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/ 800 mg einmal täglich über 5 Tage/ Einzeldosis 300 mg)	Lamivudin: AUC ↑ 40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Inhibition des Transporters für organische Kationen)	Keine Anpassung der Combivir-Dosis notwendig, es sei denn der Patient hat eine eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Einnahme hoher Dosen Trimethoprim/ Sulfamethoxazol zur Behandlung der
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

		Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
Antimykotika		
Fluconazol/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Fluconazol/ Zidovudin (400 mg einmal täglich/ 200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 74% (UGT-Inhibition)	
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Rifampicin/ Zidovudin (600mg einmal täglich/ 200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↓ 48% (UGT-Induktion)	
Antiepileptika		
Phenobarbital/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Phenobarbital/ Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Zidovudin-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	
Phenytoin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Überwachung der Phenytoin-Konzentration erforderlich.
Phenytoin/ Zidovudin	Phenytoin AUC ↑↓	
Valproinsäure/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Valproinsäure/ Zidovudin (250 mg oder 500 mg dreimal täglich/ 100 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 80% (UGT-Inhibition)	
Antihistaminika (Histamin H_1 –Rezeptor- Antagonisten)		
Ranitidin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Ranitidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Ranitidin/ Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Cimetidin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Cimetidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Cimetidin/ Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko	Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

	eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	
Opioide		
Methadon/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8). Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Methadon/ Zidovudin (30 bis 90 mg einmal täglich/ 200 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin AUC ↑ 43% Methadon AUC ↔	
Urikosurika		
Probenecid/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Probenecid/ Zidovudin (500 mg viermal täglich/ 2mg/kg dreimal täglich)	Zidovudine AUC ↑ 106% (UGT-Inhibition)	

Abkürzungen: ↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme; ↔ = keine signifikante Änderung; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; CL/F = scheinbare orale Clearance

Über die Exazerbation einer Ribavirin-induzierten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil eines HIV-Therapieschemas war. Der genaue Mechanismus dafür ist noch ungeklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Anämierisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Zidovudin bereits in einem antiretroviralen Kombinationsschema verwendet wird, sollte sein Austausch in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit bekannter Zidovudin-induzierter Anämie in der Vorgeschichte.

Das Risiko von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen kann durch die gleichzeitige Anwendung potentiell nephrotoxischer oder knochenmarkschädigender Arzneimittel erhöht sein, insbesondere wenn diese zur Akuttherapie angewendet werden. Dazu gehören u.a. systemisch verabreichtes Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimoxazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Combivir und einem dieser Arzneimittel erforderlich ist, sollten die Nierenfunktion und die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht und, falls nötig, die Dosen eines oder mehrerer Arzneimittel verringert werden. Begrenzte Daten aus klinischen Studien geben keinen Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, wenn Zidovudin mit den folgenden Arzneimitteln in prophylaktischer Dosierung angewendet wird: Cotrimoxazol (siehe oben unter Wechselwirkungen mit Lamivudin die für Cotrimoxazol relevante Information), Pentamidin als Aerosol, Pyrimethamin oder Aciclovir.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden. Im Falle von Zidovudin hat es sich gezeigt, dass durch die Anwendung von Zidovudin bei Schwangeren und die nachfolgende Behandlung ihrer Neugeborenen die Rate der maternofetalen HIV-Übertragung gesenkt wird. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die Lamivudin oder Zidovudin eingenommen haben, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 3000 Schwangerschaftsausgänge jeweils nach Exposition im 1. Trimester; bei über 2000 dieser Schwangerschaftsausgänge lag eine Exposition gegenüber beiden Wirkstoffen, Lamivudin und Zidovudin, vor). Auf Grundlage der erwähnten umfangreichen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko beim Menschen unwahrscheinlich.

Die Wirkstoffe von Combivir können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Zidovudin wirkte in einer Tierstudie als ein transplazentales Karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Bei Patientinnen, die mit Hepatitisviren koinfiziert sind und unter der Behandlung mit einem Lamivudin-

haltigen Arzneimittel wie Combivir schwanger werden, sollte die Möglichkeit der erneuten Manifestation der Hepatitis nach dem Absetzen von Lamivudin berücksichtigt werden.
Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid-und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Anhang 4.4).

Stillzeit

Sowohl Lamivudin als auch Zidovudin gehen in vergleichbaren Konzentrationen, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über.
Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird.
Bei HIV-infizierten Frauen war nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Zidovudin die mittlere Zidovudin-Konzentration in der Muttermilch und im Serum vergleichbar.
Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien an männlichen und weiblichen Ratten haben weder für Zidovudin noch für Lamivudin Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt. Es liegen keine Daten über ihre Wirkung auf die weibliche Fertiltät des Menschen vor. Es hat sich gezeigt, dass Zidovudin die Anzahl der Spermien, die Morphologie der Spermien und deren Beweglichkeit beim Mann nicht beeinflusst.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Lamivudin und Zidovudin allein oder in Kombination berichtet. Bei vielen Symptomen ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Lamivudin, Zidovudin oder einem anderen zur HIV-Therapie angewendeten Arzneimittel stehen oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.
Da Combivir Lamivudin und Zidovudin enthält, können Nebenwirkungen in der Art und Schwere, wie sie bei den beiden einzelnen Stoffen auftreten, erwartet werden. Es gibt keinen Hinweis auf eine verstärkte Toxizität als Folge der gleichzeitigen Einnahme beider Arzneistoffe.
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Zidovudin wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Die Behandlung mit Zidovudin wurde mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Zusammenhang gebracht. Dieser zeigt sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß. Patienten, die Combivir anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Combivir nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Lamivudin:

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
Sehr selten:	Erythroblastopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
Sehr selten: Periphere Neuropathien (oder Parästhesien)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten, nasale Symptome
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall
Selten: Pankreatitis, Anstieg der Serumamylase
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT)
Selten: Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautausschlag, Alopezie
Selten: Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden
Selten: Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber
Zidovudin:
Das Nebenwirkungsprofil ist bei Jugendlichen und Erwachsenen ähnlich. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören Anämie (bei der Bluttransfusionen erforderlich sein können), Neutropenie und Leukopenie. Diese Blutbildveränderungen traten vermehrt bei hohen Dosierungen (1200-1500 mg/Tag) auf sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (besonders, wenn die Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert war) und insbesondere bei CD4- Zellwerten von unter 100/mm^3 (siehe Abschnitt 4.4).
Neutropenien sind häufiger bei bestehender verminderter Neutrophilen-Konzentration oder Anämie und bei bestehenden niedrigen Vitamin-B_{12}-Werten zu Beginn der Zidovudin-Therapie.
Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: Anämie, Neutropenie und Leukopenie
Gelegentlich: Thrombozytopenie und Panzytopenie (mit Knochenmarkhypoplasie)
Selten: Erythroblastopenie
Sehr selten: aplastische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Laktatazidose in Abwesenheit von Hypoxämie, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Angst und Depression
Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Schwindel
Selten: Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Konvulsionen
Herzerkrankungen
Selten: Kardiomyopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall
Gelegentlich: Flatulenz
Selten: Pigmentierung der Mundschleimhaut, Geschmacksstörungen und Dyspepsie, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin im Blut
Selten: Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem und Juckreiz
Selten: Pigmentierung der Nägel und der Haut, Nesselsucht und Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie
Gelegentlich: Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: häufiges Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Unwohlsein
Gelegentlich: Fieber, allgemeines Schmerzgefühl und Asthenie
Selten: Schüttelfrost, Brustschmerzen und ein grippeähnliches Syndrom

Die vorliegenden Daten aus Placebo-kontrollierten und offenen Studien zeigen, dass die Inzidenz von Übelkeit und anderen der oben genannten häufig berichteten klinischen Erscheinungen durchwegs während der ersten Wochen der Therapie mit Zidovudin abnimmt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Combivir sind begrenzt. Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin oder Zidovudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer den im Abschnitt Nebenwirkungen beschriebenen festgestellt. Über Todesfälle wurde nicht berichtet. Alle Patienten erholten sich.
Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie zu verabreichen. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Hämodialyse und Peritonealdialyse scheinen nur einen begrenzten Effekt auf die Elimination von Zidovudin zu haben, beschleunigen aber die Elimination des Glucuronidmetaboliten. Für weitere detaillierte Informationen sollte der Arzt auf die Fachinformationen zu Lamivudin und Zidovudin zurückgreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen.
ATC Code: J05AR01.
Lamivudin und Zidovudin sind Nukleosidanaloga, die Aktivität gegen HIV aufweisen. Lamivudin ist zusätzlich gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) wirksam. Beide Arzneimittel werden intrazellulär zu ihren aktiven Metaboliten Lamivudin-5'-Triphosphat (TP) beziehungsweise Zidovudin-5'-TP metabolisiert. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einem Kettenabbruch bei der reversen Transkription des Virus. Lamivudin-5'-Triphosphat und Zidovudin-5'-Triphosphat sind in vitro selektive Inhibitoren der HIV-1- und HIV-2-Replikation; Lamivudin ist auch gegen Zidovudin- resistente klinische HIV-Isolate aktiv. Für Lamivudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin und Nevirapin) wurden in vitro keine antagonistischen Effekte beobachtet. Für Zidovudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin und Interferon-alpha) wurden in vitro keine antagonistischen Effekte beobachtet.
Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäurensequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl in vitro als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen in vitro eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.
In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen

werden.
Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die In-vitro-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.
Lamivudin weist in vitro eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie eine Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf. Die Resistenz gegenüber Thymidinanaloga (zu denen Zidovudin gehört) ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu 6 spezifischen Mutationen der reversen Transkriptase des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht. Die Viren erwerben eine phänotypische Resistenz gegenüber Thymidinanaloga durch Kombination der Mutationen an Codon 41 und 215 oder durch Akkumulation von mindestens 4 der 6 genannten Mutationen. Diese Thymidinanaloga-Mutationen allein führen nicht zu einer starken Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung der anderen zugelassenen Reverse-Transkriptase-Hemmer ermöglicht.
Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber Zidovudin und allen anderen zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der reversen Transkriptase des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von 6 zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt.
Klinische Erfahrung:
In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.
Lamivudin und Zidovudin werden als Bestandteile einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen der gleichen (NRTI) oder anderen Klassen (PI, nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase) breit angewendet.
Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.
Befunde aus klinischen Studien zeigen, dass Lamivudin zusammen mit Zidovudin das Auftreten Zidovudin-resistenter Isolate bei Patienten, die zuvor keine antiretrovirale Behandlung erhalten hatten, verzögert. Patienten, die Lamivudin und Zidovudin mit oder ohne weitere zusätzliche antiretrovirale Begleittherapien erhalten und bei denen die M184V-Mutante bereits aufgetreten ist, erfahren eine Verzögerung im Auftreten von Mutationen, die Resistenz gegen Zidovudin und Stavudin (Thymidin-Analoga-Mutationen; TAM) verleihen.
Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV in vitro gegen Lamivudin und Zidovudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin und Zidovudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.
Die Wirksamkeit von Lamivudin in Dosierungen von 100 mg einmal täglich zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion (weitere Einzelheiten siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Zeffix) wurde ebenfalls gezeigt. Für die Behandlung einer HIV-Infektion ist jedoch nur die tägliche Gabe von 300 mg Lamivudin (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) belegt.
Die Wirksamkeit von Lamivudin bei HIV infizierten Patienten, die zusätzlich mit HBV infiziert sind, wurde nicht speziell untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Lamivudin und Zidovudin werden gut aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 - 85% für Lamivudin und 60 – 70% für Zidovudin.
In einer Bioäquivalenzstudie wurde Combivir mit der Kombination aus Lamivudin 150 mg Tabletten und Zidovudin 300 mg-Tabletten verglichen. Auch der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption wurden untersucht. Es zeigte sich, dass Combivir bei nüchternen Probanden bioäquivalent zu Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg, die als Monopräparate in Kombination angewendet wurden, war.
Nach einmaliger Einnahme von Combivir durch gesunde Probanden betrugen die mittleren C_{max}-Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin und Zidovudin 1,6 µg/ml (32%) bzw. 2,0 µg/ml (40%), die entsprechenden AUC-Werte betrugen 6,1 µg.h/ml (20%) und 2,4 µg.h/ml (29%). Die medianen t_{max}-Werte für Lamivudin und Zidovudin betrugen 0,75 (0,50 - 2,00) Stunden bzw. 0,50 (0,25 – 2,00) Stunden. Das Ausmaß der Lamivudin- und Zidovudin-Absorption (AUC_{∞}) und die geschätzten Halbwertszeiten nach Anwendung von Combivir mit der Nahrung waren verglichen zu der bei nüchternen Probanden ähnlich, auch wenn die Absorptionsraten (C_{max}, t_{max}) verzögert waren. Basierend auf diesen Daten kann Combivir sowohl zusammen als auch unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung auch nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100% und umgehend einnimmt.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin bzw. Zidovudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 1,3 l/kg bzw. 1,6 l/kg beträgt. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über den therapeutischen Dosierungsbereich und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaprotein Albumin (<36% an Serumalbumin in In-vitro-Studien). Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin beträgt 34 bis 38%. Wechselwirkungen durch eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung werden für Combivir nicht erwartet.

Die Daten zeigen, dass Lamivudin und Zidovudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar sind. Das durchschnittliche Verhältnis von Cerebrospinalflüssigkeit zur Serum-Lamivudin-bzw. Zidovudin-Konzentration betrug 2 – 4 Stunden nach der oralen Anwendung ca. 0,12 bzw. 0,5. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Biotransformation

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird in unveränderter Form vor allem renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 – 10%) und der niedrigen Plasmaproteinbindung gering.

Der Hauptmetabolit von Zidovudin sowohl im Plasma als auch im Urin ist das 5'-Glucuronid. 50 – 80% der angewendeten Dosis werden als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. 3'-Amino-3'-Desoxythymidin (AMT) wurde als weiterer Metabolit von Zidovudin nach intravenöser Verabreichung identifiziert.

Elimination

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 5 bis 7 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (>70%). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Elimination von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinflusst wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nach intravenöser Gabe von Zidovudin wurde eine mittlere terminale Plasma-Halbwertszeit von ca. 1,1 Stunden gemessen. Die mittlere totale Clearance betrug 1,6 l/h/kg, die renale Clearance von Zidovudin wird auf 0,34 l/h/kg geschätzt, was auf glomeruläre Filtration und aktive renale Ausscheidung über die Nieren hindeutet. Die Zidovudinspiegel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung erhöht.

Pharmakokinetik bei Kindern: Das pharmakokinetische Profil von Zidovudin bei Kindern mit einem Alter von über 5 - 6 Monaten ist ähnlich dem von Erwachsenen. Zidovudin wird aus dem Darm gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit lag bei Erwachsenen und Kindern in allen geprüften Dosisstufen bei 60 – 74%, im Mittel bei 65%. Die $C_{ss,\ max}$-Werte betrugen 4,45 µM (1,19 µg/ml) nach einer Dosis von 120 mg Zidovudin (in Lösung)/m^2 Körperoberfläche und 7,7 µM (2,06 µg/ml) nach 180 mg/m^2 Körperoberfläche. Dosierungen von 180 mg/m^2 viermal am Tag bei Kindern führten zu einer ähnlichen systemischen Exposition (AUC über 24 Stunden von 40,0 h µM oder 10,7 h µg/ml) wie Dosierungen von 200 mg sechsmal am Tag bei Erwachsenen (40,7 h µM oder 10,9 h µg/ml).

Bei sechs HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 13 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Zidovudin im Plasma nach Gabe von 120 mg/m^2 Zidovudin dreimal täglich und nochmals nach Wechsel auf 180 mg/m^2 zweimal täglich geprüft. Die systemische Exposition (AUC/Tag bzw. C_{max}) im Plasma war nach Gabe des zweimal täglichen Schemas vergleichbar der nach Gabe der gesamten Tagesdosis verteilt auf 3 Einzelgaben [Bergshoeff, 2004].

Im Allgemeinen ist die Pharmakokinetik von Lamivudin bei pädiatrischen Patienten der bei Erwachsenen vergleichbar. Jedoch war die absolute Bioverfügbarkeit (ungefähr 55 - 65%) bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verringert. Zusätzlich war die systemische Clearance bei jüngeren Patienten höher und verringerte sich mit dem Lebensalter, bis um das 12. Lebensjahr herum die Erwachsenenwerte erreicht wurden. Auf Grund dieser Unterschiede beträgt die empfohlene Dosis für Lamivudin bei Kindern (ab einem Alter von mehr als 3 Monaten und einem Gewicht von weniger als 30 kg) 4 mg/kg zweimal täglich. Bei dieser Dosis wird eine durchschnittliche $AUC_{0\text{-}12}$ von ungefähr 3.800 bis 5.300 ng·h/ml erreicht. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Exposition bei Kindern <6 Jahren im Vergleich zu anderen Altersgruppen um etwa 30% reduziert sein könnte. Weitere Daten zu diesem Sachverhalt werden derzeit erwartet. Die gegenwärtig verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass Lamivudin in dieser Altersgruppe weniger wirksam sein könnte.

Pharmakokinetik bei Schwangeren: Die Pharmakokinetik von Lamivudin und Zidovudin war ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Klinisch relevante Wirkungen von Lamivudin und Zidovudin in Kombination sind Anämie, Neutropenie und

Leukopenie.

Mutagenität und Karzinogenität

Weder Lamivudin noch Zidovudin wirken in Bakterientests mutagen.Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in In-vitro-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test.

Lamivudin zeigte in In-vivo-Studien mit Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 – 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Zidovudin zeigte nach mehrfacher oraler Verabreichung im Mikrokerntest an Mäusen klastogene Wirkungen. Bei einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von AIDS-Patienten, die Zidovudin erhielten, wurde eine erhöhte Anzahl von Chromosomenbrüchen beobachtet.

Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnehmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen mit Zidovudin behandelter Mütter inkorporiert. In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die in utero der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Lamivudin und Zidovudin wurde nicht untersucht.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential.

In Studien zur Karzinogenität mit Zidovudin nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten wurden spätauftretende vaginale Epitheltumore beobachtet. In einer später durchgeführten Studie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass die Vaginaltumore das Ergebnis der langandauernden lokalen Einwirkung des hochkonzentrierten, unmetabolisierten Zidovudins im Urin auf das vaginale Epithel der Nager ist. Unabhängig vom Geschlecht oder der Spezies wurden keine weiteren auf Zidovudin zurückzuführenden Tumore beobachtet.

Zusätzlich wurden zwei transplazentale Karzinogenitätsstudien an Mäusen durchgeführt. In einer Studie, die vom National Cancer Institute der USA durchgeführt wurde, wurde Zidovudin in den maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde ein Anstieg der Tumorrate in der Lunge, der Leber und im weiblichen Genitaltrakt der Nachkommenschaft, die der höchsten Dosierung (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt war, festgestellt.

In einer zweiten Studie wurde Zidovudin 24 Monate lang in Dosen bis zu 40 mg/kg an Mäuse verabreicht, wobei die Verabreichung am 10. Schwangerschaftstag begann. Die durch die Behandlung bedingten Befunde waren auf spät auftretende vaginale Epitheltumore begrenzt. Diese wurden in einer ähnlichen Rate und zu einem ähnlichen Zeitpunkt beobachtet, wie in der oralen Standardstudie zur Karzinogenität. Die zweite Studie lieferte daher keinen Beweis, dass Zidovudin als ein transplazentales Karzinogen wirkt.

Obgleich die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität führte Lamivudin bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird, zu einer Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, selbst bei sehr hoher systemischer Exposition. Zidovudin zeigte bei beiden Tierspezies eine ähnliche Wirkung, aber nur bei sehr hoher systemischer Exposition. Lamivudin wirkte in Studien am Tier nicht teratogen. Maternal toxische Dosen von Zidovudin führten bei Ratten während der Organogenese zu einer erhöhten Rate von Missbildungen bei den Feten. Bei niedrigeren Dosen wurden hingegen keine Hinweise auf fetale Mißbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(O-carboxymethyl)stärke
Natriumsalz
kolloidales Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hhypromellose (E 460)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Die versiegelten Faltschachteln enthalten opak-gefärbte PVC-Aluminiumfolienblister bzw. eine weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die mit einem kindergesicherten Verschluss versehen ist.
Jede Packung enthält 60 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/98/058/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
18. März 1998

10. Stand der Information
April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.