

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Combivir 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini ja 300 mg zidovudiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga 150/300 mg tablett sisaldab 0,945 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged või tuhmvalged kapslikujulised õhukese polümeerikattega poolitusjoonega tabletid, mille mõlemale küljele on pressitud "GXFC3".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retroviiruste vastane kombineeritud ravi HIV-infektsiooni korral (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Combivir'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Et tagada kogu annuse manustamine, tuleb tablett (tabletid) ideaaljuhul neelata ilma purustamata. Patsientide puhul, kes ei ole võimelised tablette neelama, võib need purustada ja lisada väikesele kogusele pooltahkele toidule või vedelikule ning kohe sisse võtta (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga vähemalt 30 kg: Combivir'i soovitatavaks annuseks on üks tablett 2 korda päevas.

Lapsed kehakaaluga 21...30 kg: Combivir'i soovitatav suukaudne annus on pool tabletti hommikul ja üks terve tablett õhtul.

Lapsed kehakaaluga 14...21 kg: Combivir'i soovitatav suukaudne annus on pool tabletti kaks korda ööpäevas.

Annustamisskeem 14...30 kg kaaluvatele lastele põhineb peamiselt farmakokineetilisel modelleerimisel, mida toetavad andmed kliinilistest uuringutest, kus kasutati eraldi lamivudiini ja zidovudiini. Tekkida võib zidovudiini üleekspositsioon, mistõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida. Kui 21...30 kg kaaluvatel patsientidel ilmnevad seedetrakti talumatuse nähud, võib taluvuse parandamiseks kasutada alternatiivset annustamisskeemi (pool tabletti kolm korda päevas).

Combivir'i tablette ei tohi kasutada lastel kehakaaluga alla 14 kg, kuna annust ei saa täpselt kohandada lapse kehakaalu järgi. Nendel patsientidel tuleb lamivudiini ja zidovudiini kasutada eraldi

preparaatidena vastavalt nende annustamissoovitustele. Nende patsientide ja samuti patsientide jaoks, kes ei ole võimelised tablette neelama, on olemas nii lamivudiini kui zidovudiini suukaudne lahus.

Kui vajalik on ravi lõpetamine ühega Combivir'i toimeainetest või annuse vähendamine, on saadaval lamivudiini ja zidovudiini eraldi preparaadid tablettide/kapslite ja suukaudse lahuseana.

Neerukahjustus: Neerukahjustusega patsientidel on lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioon suurenenud kliirensi vähenemise tõttu (vt lõik 4.4). Annuse korrigeerimine on vajalik tõsise neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on ≤ 30 ml/min. Soovitatakse üle minna lamivudiini ja zidovudiini eraldi preparaatide manustamisele. Arstid peaksid tutvuma mõlema preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Maksakahjustus: Tsiirroosiga patsientidelt saadud vähesed andmed näitavad, et maksakahjustusega patsientidel võib zidovudiin vähenenud glükuroniseerimise tõttu kuhjuda. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häired ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Kuna vajalik võib olla zidovudiini annuse korrigeerimine, soovitatakse raske maksakahjustusega patsientidel asendada kombineeritud preparaat lamivudiini ja zidovudiini eraldi manustamisega. Arstid peaksid tutvuma mõlema preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Annuse kohandamine hematoloogiliste kõrvaltoimetega patsientidel: Zidovudiini annust tuleb korrigeerida, kui hemoglobiinisaldus langeb alla 9 g/dl (5,59 mmol/l) või neutrofiile on vähem kui $1,0 \times 10^9/l$ (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kuna Combivir'i annuse korrigeerimine ei ole võimalik, siis tuleb zidovudiini ja lamivudiini manustada eraldi preparaatidena. Arstid peaksid tutvuma mõlema preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Eakad patsiendid: Andmed puuduvad. Neerufunktsiooni languse ja hematoloogiliste näitajate muutuse tõttu tuleb nende patsientide ravimisel olla tähelepanelik.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsientidel, kelle on madal neutrofiilide arv ($<0,75 \times 10^9/l$) või hemoglobiini kontsentratsioon ($<7,5$ g/dl või 4,65 mmol/l), on zidovudiin, ning seetõttu ka Combivir, vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Selles osas on toodud hoiatused ja ettevaatusabinõud nii lamivudiini kui zidovudiini kohta. Kombineeritud preparaadi Combivir puhul täiendavaid ettevaatusabinõusid ja hoiatusi pole.

Kui tekib vajadus Combivir'i annuse korrigeerimiseks, soovitatakse lamivudiini ja zidovudiini manustada eraldi preparaatidena (vt lõik 4.2). Sellistel juhtudel peaks arst tutvuma mõlema preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vältida tuleb stavudiini kasutamist koos zidovudiiniga (vt lõik 4.5).

Oportunistlikud infektsioonid: Combivir-ravi või mistahes muu retroviirusvastase ravi ajal esineb jätkuvalt võimalus oportunistlike infektsioonide ja muude HIV-infektsiooni tüsistuste tekkeks. Seetõttu peavad patsiendid ravi ajal olema HIV-infektsiooni ravi kogemusega arsti rangel jälgimisel.

Hematoloogilised kõrvaltoimed: Zidovudiinravi saavatel patsientidel on tõenäoline aneemia, neutropeenia ja leukopeenia (tavaliselt neutropeeniale järgnevalt) esinemine. Need kõrvaltoimed esinesid sagedamini zidovudiini suurte annuste (1200...1500 mg ööpäevas) kasutamisel, samuti patsientidel, kellel oli enne ravi väike luuüdi reserv, eriti kaugelearenenud HIV-infektsiooni korral. Seetõttu tuleb Combivir-ravi ajal hoolikalt jälgida verenäitajaid (vt lõik 4.3). Hematoloogilised kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt alles pärast 4- kuni 6-nädalast ravi. HIV-infektsiooni väljendunud

sümptomitega patsientidel on soovitatav esimese 3 kuu jooksul teha vereanalüüse iga 2 nädala järel ning seejärel kord kuus.

HIV-infektsiooni varases staadiumis esinevad hematoloogilised kõrvaltoimed harva. Patsiendi üldseisundist lähtuvalt võib vereanalüüse teha harvem, näiteks 1...3 kuu järel. Zidovudiini annuse täiendav korrigeerimine on vajalik juhul, kui Combivir-ravi ajal tekib raske aneemia või luuüdi supressioon, või ka eelnevalt langenud luuüdi funktsiooniga patsientidel, nt hemoglobiiniväärtus $<9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) või neutrofiilide arv $<1,0 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.2). Kuna Combivir'i annust ei ole võimalik korrigeerida, tuleb kasutada zidovudiini ja lamivudiini eraldi. Arstid peaksid tutvuma mõlema preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Pankreatiit: Lamivudiini ja zidovudiiniga ravitud patsientidel on harva tekkinud pankreatiit. Ei ole täit selgust, kas põhjuseks on olnud kasutatud ravimid või ravitav HIV-infektsioon. Combivir-ravi tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad pankreatiidile omased kliinilised sümptomid või laboratoorsed näitajad.

Laktatsidoos: Zidovudiini kasutamisel on täheldatud laktatsidoosi teket, millega tavaliselt kaasneb steatoosiga kulgev hepatomegalia. Varajasteks sümptomiteks (süptomaatiline hüperlaktateemia) on healoomulised seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu), mittespetsiifiline halb enesetunne, isutus, kaalulangus, hingamisteede sümptomid (kiire ja/või sügav hingamine) või neuroloogilised sümptomid (sh motoorne nõrkus).

Laktatsidoos lõpeb sageli surmaga ja võib olla seotud pankreatiidi, maksa- või neerupuudulikkusega.

Laktatsidoos tekkis üldjuhul pärast mõnd kuud või mitmeid kuid kestnud ravi.

Ravi zidovudiiniga tuleb lõpetada, kui tekib süptomaatiline hüperlaktateemia ja metaboolne/laktatsidoos, progresseeruv hepatomegalia või maksa aminotransferaaside aktiivsuse kiire suurenemine.

Zidovudiini manustamisel peab olema ettevaatlik kõigi patsientide (eriti ülekaaluliste naiste) puhul, kellel esinevad hepatomegalia, hepatiit või muud maksahaiguse või maksasteatoosi teadaolevad riskifaktorid (sh teatud ravimid ja alkohol). Spetsiaalse riskigrupi moodustavad patsiendid, kellel esineb samaaegselt C-hepatiidi viiruse infektsioon ning kes saavad ravi alfa-interferooni ja ribaviriiniga.

Riskigrupi patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast in utero kokkupuudet: Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku in utero ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertooniam, krambid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega in utero ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Lipoatroofia

Zidovudiinravi on seostatud nahaaluse rasvkoekadumisega, mis omakorda on seotud mitokondriaalse toksilisusega. Lipoatroofia esinemissagedus ja raskusaste on seotud kumulatiivse ekspositsiooniga. Rasvkoekadumine, mis on enim väljendunud näo, jäsemete ja tuharate piirkonnas, ei pruugi olla pöörduv pärast üleminekut zidovudiinivabale ravile. Ravi ajal zidovudiini ja zidovudiini sisaldavate

ravimitega (Combivir ja Trizivir) tuleb patsiente regulaarselt hinnata lipoatroofia nähtude suhtes. Kui esineb lipoatroofia kujunemise kahtlus, tuleb üle minna teisele ravile.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii* pneumooniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Maksahaigus: Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV ja hepatiit B (HBV) raviks, saab lisainformatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi ravis Zeffix'i ravimi omaduste kokkuvõttest.

Zidovudiini ohutus ja efektiivsus raskete kaasnevate maksahaigustega patsientidel ei ole tõestatud.

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviirusvastase kombinatsioonraviga, on kõrge risk maksaga seotud raskete ja potentsiaalselt letaalse kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- ja C-hepatiidi viirusvastase ravi korral juhinduge palun ka vastavast tooteinformatsioonist nende ravimpreparaatide kohta.

Kui ravi Combivir'iga katkestatakse HBVga nakatunud patsientidel, soovitatakse perioodiliselt jälgida nii maksafunktsiooni teste kui HBV replikatsiooni markereid 4 kuu jooksul, sest lamivudiinravi ärajätmine võib kutsuda esile hepatiidi ägenemise.

Varasema maksatalitlushäirega, sealhulgas ka kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini kõrvalekaldeid maksafunktsioonides ja neid patsiente tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui neil patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise nähud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

C-hepatiidi koinfektsiooniga patsiendid: Ribaviriini samaaegne kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumisraskused.

Combivir'i ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimpreparaadiga.

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine mõõduka neerukahjustusega patsientidele: Combiviri saavatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min, võib lamivudiini ekspositsioon (AUC) olla 1,6 kuni 3,3 korda suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 50 ml/min. Puuduvad ohutusandmed randomiseeritud, kontrolliga uuringutest, kus Combiviri võrreldi patsientidel üksikute ravimi komponentidega, kelle kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes said kohandatud annusega lamivudiini. Esialgsetes lamivudiini registreerimisuuringues kombinatsioonis zidovudiiniga seostati lamivudiini suuremat ekspositsiooni suurema hematoloogilise toksilisuse (neutropeenia ja aneemia) määraga, ehkki nii neutropeenia kui aneemia tõttu katkestasid $<1\%$ katsealustest. Võib esineda teisi lamivudiiniga seotud kõrvaltoimeid (näiteks seedetrakti ja maksa häired).

Patsiente, kellel on püsiv kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes saavad Combiviri, tuleb jälgida lamivudiiniga seotud kõrvaltoimete, eriti hematoloogilise toksilisuse suhtes. Uue või süveneva neutropeenia või aneemia tekkimisel on näidustatud lamivudiini annuse kohandamine vastavalt lamivudiini ravimi omaduste kokkuvõttele, mida Combiviriga ei ole võimalik saavutada. Combiviri kasutamine tuleb katkestada ja raviskeemi koostamiseks kasutada üksikuid komponente.

Abiained: Naatrium: see ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Combivir sisaldab lamivudiini ja zidovudiini, võivad ravimi kasutamisel tekkida mõlema toimeainega seotud koostoimed. Kliinilised uuringud on näidanud, et lamivudiini ja zidovudiini vahel ei esine kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Zidovudiin metaboliseerub peamiselt UGT ensüümide vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega koosmanustamisel võib muutuda zidovudiini ekspositsioon. Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaanilised katioontransportsüsteemid (OCTd); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitorite või nefrotoksiliste ravimitega võib suurened lamivudiini ekspositsioon.

Lamivudiin ja zidovudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P₄₅₀ ensüümide (nt CYP 3A4, CYP 2C9 või CYP 2D6) vahendusel, samuti ei inhibeeri ega indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Seetõttu esineb väike tõenäosus koostoimete tekkeks retroviirusvastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste ravimitega, mis metaboliseeruvad põhiliste P₄₅₀ ensüümide kaudu.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Järgnev loetelu ei ole ammendav, kuid iseloomustab uuritud ravimrühmi.

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Stavudiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kombineeritud kasutamist ei soovitata.
Stavudiin/zidovudiin	HIV-vastase toime <i>in vitro</i> antagonism stavudiini ja zidovudiini vahel võib viia mõlema ravimi toime vähenemiseni.	
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		

Atovakvoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata.
Atovakvoon/zidovudiin (750 mg kaks korda päevas koos toiduga/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑33% Atovakvooni AUC ↔	
Klaritromütsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Combivir'i ja klaritromütsiini peab manustama eraldi vähemalt 2-tunnise vahega.
Klaritromütsiin/zidovudiin (500 mg kaks korda päevas/100 mg iga 4 tunni järel)	Zidovudiini AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	Combivir'i annust ei ole vaja muuta, välja arvatud juhul, kui patsiendil on neerukahjustus (vt lõik 4.2). Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
SEENTEVASTASED RAVIMID		
Flukonasool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Flukonasool/zidovudiin (400 mg üks kord päevas/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑74% (UGT inhibeerimine)	
ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID		
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/zidovudiin (600 mg üks kord päevas/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↓48% (UGT indutseerimine)	
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Fenobarbitaal/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda zidovudiini plasmakontsentratsioon.	
Fenütoiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Jälgida fenütoiinisaldust.
Fenütoiin/zidovudiin	Fenütoiini AUC ↑↓	
Valproehape/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Valproehape/zidovudiin (250 mg või 500 mg kolm korda päevas/100 mg kolm korda päevas)	Zidovudini AUC ↑80% (UGT inhibeerimine)	
ANTIHIISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H1-RETSEPTORITE BLOKAATORID)		
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

	Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Ranitidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Ranitidiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud	
Tsimetidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Tsimetidiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
TSÜTOTOKSILISED RAVIMID		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel.	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Metadoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Metadoon/zidovudiin (30...90 mg üks kord päevas/200 mg iga 4 tunni järel)	Zidovudiini AUC ↑43% Metadooni AUC ↔	Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; vahetevahel võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
URIKOSUURILISED RAVIMID		
Probenetsiid/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Probenetsiid/zidovudiin (500 mg neli korda päevas/2mg/kg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑106% (UGT inhibeerimine)	
MUUD		
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite

		pikaajalist koosmanustamist lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskooormuse sagedamat kontrollimist.
--	--	--

Lühendid: ↑ = tõus; ↓=langus; ↔= olulise muutuseta; AUC=kontsentratsioonikõvera alune pindala; C_{max}=maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F=oraalne kliirens

Ribaviriinist tingitud aneemia süvenemist on kirjeldatud zidovudiini kasutamisel osana HIV-vastasest raviskeemist, kuigi selle täpne mehhanism vajab selgitamist. Aneemia suurenenud tekkeriski tõttu ei ole ribaviriini ja zidovudiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Kaaluda tuleb zidovudiini asendamist kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis, kui zidovudiin on juba kasutusele võetud. See on eriti tähtis patsientide puhul, kellel on anamneesis teadaolev zidovudiinist tingitud aneemia.

Samaaegne ravi, eriti akuutne ravi potentsiaalselt nefrotoksiliste või müelosupressiivsete ravimitega (nt süsteemne pentamidiin, dapsoon, pürimetamiin, kotrimoksasool, amfoteritsiin, flutsütosiin, gantsükloviir, interferoon, vinkristiin, vinblastiin ja doksorubitsiin) võib samuti suurendada zidovudiini kõrvaltoimete riski. Kui vajalik on samaaegne ravi Combivir'i ja mõne nimetatud ravimiga, tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni ja hematoloogilisi näitajaid ning vajadusel vähendada ühe või mitme ravimi annust.

Kliinilistest uuringutest piiratud hulgal saadud andmed ei näita zidovudiini kõrvaltoimete riski olulist suurenemist kotrimoksasooli (vt ülaltoodud informatsiooni lamivudiini ja kotrimoksasooli koostoimete kohta), pentamidiini aerosooli, pürimetamiini ja atsükloviiri profülaktiliste annuste samaaegsel kasutamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust. Zidovudiini manustamine rasedatele koos sellele järgneva vastsündinute raviga on vähendanud HIV ülekandumist emalt lootele. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 3000 raseda andmed lamivudiini/zidovudiini kasutamise kohta esimesel trimestril, kellest üle 2000 kasutasid nii lamivudiini kui zidovudiini) näitab, et lamivudiini või zidovudiini kasutamisel ei esine väärearenguid. Mainitud suure hulga andmete põhjal ei ole väärearengute teke inimestel tõenäoline.

Combivir'i toimeained võivad pärssida tsellulaarset DNA replikatsiooni ning ühes loomkatses on näidatud, et zidovudiin on transplatsentaarne kartsinogeen (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Combivir ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon: *in vitro* ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Lamivudiin ja zidovudiin erituvad rinnapiima, kus nende kontsentratsioon on sarnane kontsentratsioonile vereplasmas.

Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed lamivudiini ohutuse kohta selle manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

Pärast zidovudiini 200 mg ühekordse annuse manustamist HIV-infektsiooniga naistele oli zidovudiini keskmine kontsentratsioon sarnane inimese rinnapiimas ja seerumis.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Isaste ja emaste rottidega läbi viidud uuringutes ei ole zidovudiini ega lamivudiini puhul ilmnenud fertiilsuse häireid. Puuduvad andmed nende ravimite mõju kohta naise fertiilsusele. Meestel ei avaldanud zidovudiin mõju spermatooside arvule, morfoloogiale ega liikuvusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid on kirjeldatud lamivudiini ja zidovudiini manustamisel nii eraldi kui kombineeritult. Sageli ei ole võimalik eristada, kas kõrvaltoime on põhjustanud üks või teine ravim või ravitav HIV-infektsioon.

Kuna Combivir sisaldab lamivudiini ja zidovudiini, siis võivad kõrvaltoimed oma tüübilt ja raskuselt olla mõlemale omased. Mõlema ravimi koosmanustamisel ei ole toksilisuse suurenemist täheldatud.

Zidovudiini kasutamisel on täheldatud laktatsidoosi juhtusid (mis on mõnikord lõppenud surmaga), millega tavaliselt kaasneb steatoosiga kulgev hepatomegalia (vt lõik 4.4).

Zidovudiinravi on seostatud nahaaluse rasvkoe kadumisega, mis on enim väljendunud näo, jäsemete ja tuharate piirkonnas. Patsiente, kes saavad ravi Combivir'iga, tuleb sageli uurida ja küsitleda lipoatroofia nähtude suhtes. Kui leitakse lipoatroofia kujunemine, ei tohi ravi Combivir'iga jätkata (vt lõik 4.4).

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lamivudiin:

Järgnevalt on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt : neutropeenid ja aneemia (mõnikord rasked), trombotsütopeenid.

Väga harv: ainult erütrotsüütide aplaasia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, unetus.

Väga harv: perifeerne neuropaatia (või paresteesia).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha, nasaalsümpтомid.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krampid, kõhulahtisus.

Harv: pankreatiit, seerumi amülaasisalduse suurenemine.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse mööduv suurenemine.

Harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia.

Harv: angioödeem.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesvalu, lihashäired.

Harv: rabdomüolüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sageli: väsimus, halb enesetunne, palavik.

Zidovudiin:

Täiskasvanutel ja noorukitel on kõrvaltoimete profiil sarnane. Kõige raskemad kõrvaltoimed on aneemia (mis võib vajada vereülekanneid), neutropeenid ja leukopeenia. Need esinevad sagedamini suurte annuste (1200...1500 mg ööpäevas) manustamisel ja kaugelarenenud HIV-infektsiooni korral (eriti kui enne ravi on väike luuüdi reserv) ning eriti patsientidel, kellel on CD4 rakkude arv alla $100/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.4).

Neutropeenid esinemissagedus on suurem patsientidel, kellel on enne zidovudiini manustamist madal neutrofiilide hulk, hemoglobiini väärtus ja B₁₂-vitamiini plasmakontsentratsioon.

Järgnevalt on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, neutropeenid ja leukopeenia.

Aeg-ajalt: trombotsütopeenid ja pantsütopeenid (koos luuüdi hüpoplaasiaga).

Harv: ainult erütrotsüütide aplaasia.

Väga harv: aplastiline aneemia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: laktoatsidoos hüpokseemiaga, isutus.

Psühhiaatrilised häired

Harv: ärevus ja depressioon.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu.

Sage: peeringlus.

Harv: unetus, tundeäired, unisus, vaimne loidus, krampid.

Südame häired

Harv: kardiomiopaatia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: hingeldus.

Harv: köha.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus.

Sage : oksendamine, kõhuvalu ja kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: kõhupuhitus.

Harv: suulimasketa pigmentatsioon, maitsetundlikkuse muutused ja düspepsia. Pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemine.

Harv: steatoosiga kulgev raske hepatomegalia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve ja sügelus.

Harv: küünte ja naha pigmentatsioon, urtikaaria ja higistamine.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia.

Aeg-ajalt: müopaatia.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: sägenenud urineerimine.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: günekomaatia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: halb enesetunne.

Aeg-ajalt: palavik, üldine valusündroom ja astenia.

Harv: külmavärinad, valu rindkeres ja gripitaoline sündroom.

Nii platseebokontrolliga kui avatud uuringutest saadud andmed näitavad, et iivelduse ja teiste sageli kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus väheneb järjest aja jooksul esimesel paaril zidovudiinravi nädalal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Combivir'i üleannustamise juhtumeid on teada vähe. Lamivudiini ja zidovudiini ägeda üleannustamise spetsiifilisi sümptomeid või nähte ei ole tuvastatud, peale nende, mida on loetletud kõrvaltoimetena.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmnemise suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada standardset sümptomaatilist ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, peaks üleannustamise raviks kasutama pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Hemodialüüsil ja peritoneaaldialüüsil paistab olevat piiratud toime zidovudiini eliminatsioonile, kuid kiirendav toime metaboliidi glükuronidi eliminatsioonile. Üksikasjalikuma informatsiooni saamiseks peaksid arstid tutvuma lamivudiini ja zidovudiini ravimi omaduste kokkuvõttega

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ravimid HIV infektsioonide raviks, kombinatsioonid, ATC-kood: J05AR01

Lamivudiin ja zidovudiin on nukleosiidi analoogid, millel on toime inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. Lisaks on lamivudiinil toime ka hepatiit B viiruse (HBV) vastu. Mõlemad ravimid metaboliseeruvad rakusiseselt aktiivseteks metaboliitideks lamivudiin-5'-trifosfaadiks ja zidovudiin-5'-trifosfaadiks. Nende põhiline toimetehhanism seisneb viiruse pöördtranskriptsiooniahela katkestamises. Lamivudiintrifosfaat ja zidovudiintrifosfaat inhibeerivad selektiivselt HIV-1 ja HIV-2 replikatsiooni *in vitro*, lamivudiin toimib ka zidovudiini suhtes resistentsetele HIV-tüvedele. *In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: abakaviir, didanosiin ja nevirapiin). *In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet zidovudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: abakaviir, didanosiin ja alfainterferoon).

HIV-1 resistentus lamivudiini suhtes on seotud M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) aktiivtsentri lähedal. See muutus tekib nii *in vitro* kui ka HIV-1-ga infitseeritud patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi. M184V mutantidel on oluliselt vähenenud tundlikkus lamivudiini suhtes ning langenud viiruse replikatsioonivõime *in vitro*. *In vitro* uuringud näitavad, et zidovudiini suhtes resistentset viiruse tüved võivad muutuda zidovudiinile tundlikuks, kui nad samaaegselt omandavad resistentuse lamivudiini suhtes. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole aga kindlaks tehtud.

In vitro andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusvastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusvastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

M184V RT poolt põhjustatud ristuv resistentus piirdub retroviirusvastaste ravimite nukleosiidi inhibiitorite rühmaga. Zidovudiini ja stavudiini retroviirusvastane toime säilib lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu. Abakaviir säilitab oma retroviirusvastase toime lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu, mis sisaldab ainult M184V mutatsiooni. M184V RT mutandi tundlikkus didanosiooni suhtes on alla 4 korra vähenenud; nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. *In vitro* tundlikkustest ei ole

standardiseeritud ja tulemused võivad varieeruda vastavalt metodoloogilistele teguritele.

In vitro on lamivudiini tsütotoksilisus perifeerse vere lümfotsüütide, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinide ning mitmesuguste luuüdi eelrakkude suhtes madal. Resistentust tümidiini analoogide suhtes (siia kuulub ka zidovudiin) on hästi iseloomustatud ja see on tingitud kuni kuue spetsiifilise mutatsiooni järkjärgulisest kuhjumisest HIV pöördtranskriptaasi koodonites 41, 67, 70, 210, 215 ja 219. Viirused omandavad fenotüübilise resistentuse tümidiini analoogide suhtes mutatsioonide kombineerumise teel koodonites 41 ja 215 või kuuest mutatsioonist vähemalt nelja kuhjumisel. Need mutatsioonid üksinda ei põhjusta ristuvat resistentust teiste nukleosiididega, võimaldades teiste registreeritud pöördtranskriptaasi inhibiitorite järgnevat kasutamist.

Mitme ravimi suhtes resistentust põhjustavaid mutatsioone on kahte tüüpi, esimest iseloomustavad mutatsioonid HIV pöördtranskriptaasi koodonites 62, 75, 77, 116 ja 151 ning teine hõlmab T69S mutatsiooni pluss 6-aluselise paari lisandumist samas positsioonis, mille tulemuseks on fenotüübiline resistentus zidovudiini ning samuti teiste nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite suhtes. Mõlemad mutatsioonide tüübid limiteerivad oluliselt tulevase ravivõimalusi.

Kliiniline kogemus

Kliinilised uuringud on näidanud, et lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioon vähendab HIV-1 hulka ja suurendab CD4 rakkude arvu. Kliinilised andmed osutavad, et lamivudiin kombinatsioonis zidovudiiniga vähendab oluliselt haiguse progresseerumise ja suremuse riski.

Lamivudiini ja zidovudiini on laialdaselt kasutatud retroviiruste vastase kombineeritud ravi komponentidena koos teiste sama rühma (nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid) või erinevate rühmade (proteaasi inhibiitorid, mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid) retroviiruste vastaste ravimitega.

Lamivudiini sisaldav kombineeritud ravi on efektiivne nii eelnevat retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel kui patsientidel, kelle viirused sisaldavad M184V mutatsioone.

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et lamivudiini kombinatsioon zidovudiiniga lükkab edasi zidovudiinile resistentsete isolaatide tekkimise isikutel, kes ei ole varem retroviirusvastast ravi saanud. Patsientidel, kes saavad lamivudiini ja zidovudiini koos või ilma samaaegse retroviirusvastase ravita ja kellel juba esineb M184V mutantviirus, viibib ka nende mutatsioonide teke, mis põhjustavad resistentust zidovudiinile ja stavudiinile (tümidiini analoogmutatsioonid; TAM).

HIV *in vitro* tundlikkus lamivudiini ja zidovudiini suhtes ning kliiniline vastus lamivudiini/zidovudiini sisaldavale ravile – seost nende vahel uuritakse.

Lamivudiin annuses 100 mg üks kord ööpäevas on efektiivne kroonilise HBV infektsiooniga täiskasvanud patsientide ravis (kliiniliste uuringute andmed võib leida ZEFFIXi ravimi omaduste kokkuvõttest). Ainult HIV-infektsiooni ravimisel on efektiivseks osutunud lamivudiini 300 mg ööpäevane annus (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega).

Lamivudiini kasutamist ei ole eraldi uuritud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel esineb kaasuv HBV-infektsioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin ja zidovudiin imenduvad seedetraktist hästi. Suu kaudu manustatud lamivudiini biosaadavus on täiskasvanutel tavaliselt 80...85% ja zidovudiini biosaadavus 60...70%.

Bioekvivalentsusuuringus võrreldi Combivir'i ning koos manustatud lamivudiini 150 mg ja

zidovudiini 300 mg tablette. Uuriti ka toidu mõju imendumise kiirusele ja ulatusele. Combivir oli bioekvivalentne lamivudiini 150 mg ja zidovudiini 300 mg tablettidega, kui neid manustati tühja kõhuga.

Pärast Combivir'i ühekordse annuse manustamist olid tervetel vabatahtlikel keskmised (CV) lamivudiini ja zidovudiini C_{max} (maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas) vastavalt 1,6 µg/ml (32%) ja 2,0 µg/ml (40%) ja vastavad AUC väärtused olid 6,1 µg h/ml (20%) ja 2,4 µg h/ml (29%). Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (t_{max}) mediaan (vahemik) oli lamivudiinil 0,75 (0,50...2,00) tundi ja zidovudiinil 0,50 (0,25...2,00) tundi. Lamivudiini ja zidovudiini imendumise ulatus (AUC_{∞}) ja poolväärtusajad olid pärast Combivir'i koos toiduga manustamist sarnased tühja kõhuga manustamisel saadud väärtustele, kuigi imendumise kiirus (C_{max} , t_{max}) vähenes. Nende andmete põhjal võib Combivir'i manustada koos toiduga või ilma.

Purustatud tablettide manustamine koos väikese koguse pooltahke toidu või vedelikuga ei tohiks mõjutada farmatseutilist kvaliteeti ega muuta seeläbi kliinilist toimet. See järeldus põhineb farmakokineetilistel omadustel ja füüsikalis-keemilistel omadustel vees eeldusel, et patsient purustab ja segab 100% tablettist ning neelab selle otsekohe.

Jaotumine

Lamivudiini ja zidovudiini intravenoosse manustamise uuringud näitasid, et keskmine jaotusruumala on vastavalt 1,3 ja 1,6 l/kg. Terapeutilises annusevahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ning tema seonduvus põhilise plasmavalgu albumiiniga on vähene (seonduvus seerumi albumiiniga *in vitro* <36%). Zidovudiini seonduvus plasmavalkudega on 34...38%. Combivir'i kasutamisel ei ole oodata koostoimeid, mille põhjuseks on väljatõrjumine seosest plasmavalkudega.

Lamivudiin ja zidovudiin tungivad kesknärvisüsteemi ja jõuavad tserebrospinaalvedelikku. 2...4 tundi pärast lamivudiini ja zidovudiini suukaudset manustamist on nende kontsentratsioonide suhe tserebrospinaalvedelikus ja vereplasmas vastavalt 0,12 ja 0,5. Lamivudiini tõeline kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ning selle seos kliinilise toimega ei ole teada.

Biotransformatsioon

Lamivudiin metaboliseerub vähesel määral ja eritub peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Lamivudiini puhul on koostoimete tekkimise tõenäosus väike, kuna tema metabolism (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega on vähesed.

Zidovudiin eritub uriiniga, märkimisväärne osa tubulaarse sekretsiooni teel. 50...80% zidovudiinist eritub uriiniga metaboliitidena, millest peamine on zidovudiin-5'-glükuroniid. Pärast intravenooset manustamist leitud zidovudiini metaboliit on 3'-amino-3'-deoksütümidin (AMT).

Eritumine

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18...19 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/h/kg, valdav on renaalne kliirens (>70%) orgaanilise katioonse transportsüsteemi kaudu. Uuringud neerupuudulikkusega patsientidel on näidanud, et neerufunktsiooni häirete korral on lamivudiini eritumine häiritud. Kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

Zidovudiini intravenoosse manustamise uuringutes oli keskmine terminaalne plasma poolväärtusaeg 1,1 tundi ja keskmine süsteemne kliirens 1,6 l/h/kg. Zidovudiini renaalne kliirens on 0,34 l/h/kg, mis näitab glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivset tubulaarset sekretsiooni neerudes. Kaugelearenenud neerupuudulikkusega patsientidel zidovudiini kontsentratsioon suureneb.

Farmakokineetika lastel. Lastel vanuses üle 5...6 kuu on zidovudiini farmakokineetiline profiil sarnane täiskasvanute omaga. Zidovudiin imendub hästi soolest ning kõigi täiskasvanutel ja lastel uuritud

annuste puhul jäi biosaadavus vahemikku 60...74% (keskmise 65%). C_{ssmax} väärtused olid 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) pärast zidovudiini annuse 120 mg/m² kehapiina kohta (lahusena) ja 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) pärast 180 mg/m² kehapiina kohta manustamist. Annuse 180 mg/m² neli korda päevas manustamisel lastele saadi sarnased süsteemse ekspositsiooni väärtused (24-tunni AUC 40,0 h μM või 10,7 h $\mu g/ml$) nagu annuse 200 mg kuus korda päevas manustamisel täiskasvanutele (40,7 h μM või 10,9 h $\mu g/ml$).

Kuuel HIV-infektsiooniga lapsel vanuses 2...13 aastat hinnati zidovudiini farmakokineetikat ajal, mil nad said 120 mg/m² zidovudiini kolm korda päevas, ja uuesti pärast üleminekut 180 mg/m² kaks korda päevas manustamisele. Ravimi kaks korda päevas manustamisel olid süsteemse ekspositsiooni (ööpäevase AUC ja C_{max}) väärtused plasmas samaväärsed nagu sama ööpäevase koguannuse manustamisel kolm korda päevas.

Üldiselt on lamivudiini farmakokineetika lastel sarnane täiskasvanute omaga. Alla 12-aastastel lastel on absoluutne biosaadavus vähenenud (umbes 55...65%). Lisaks sellele on lastel suuremad süsteemse kliirensi väärtused, mis vähenevad vanuse suurenedes ja lähenevad täiskasvanu väärtustele umbes 12. eluaasta vanuses. Nimetatud erinevuste tõttu on lamivudiini soovitatav annus lastele (vanus üle 3 kuu ja kehakaal alla 30 kg) 4 mg/kg kaks korda ööpäevas. Selle annuse järgselt saavutatav keskmine AUC₀₋₁₂ jääb vahemikku ligikaudu 3800...5300 ng t/ml. Hiljutised leiud näitavad, et ravimi ekspositsioon võib <6-aastastel lastel väheneda umbes 30% võrreldes teiste vanusegruppidega. Praegu oodatakse selle kohta täiendavaid andmeid. Praegu ei viita olemasolevad andmed lamivudiini väiksemale efektiivsusele antud vanusegrupis.

Farmakokineetika raseduse ajal. Lamivudiini ja zidovudiini farmakokineetika oli samasugune nagu mitterasedatel naistel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini ja zidovudiini kombineeritud kasutamisel esinevad kliiniliselt olulised toimed on aneemia, neutroopenia ja leukopeenia.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Uuringutes bakteritega lamivudiini ega zidovudiini puhul mutatsioone tekitavat toimet ei leitud, kuid sarnaselt teiste nukleosiidi analoogidega inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni *in vitro* imetajate uuringutes, nt hiire lümfoomitestis.

Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid umbes 40...50 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Suukaudse korduva annuse mikrotuumatestis hiirtel oli zidovudiinil klastogeenne toime. Zidovudiinravi saavate omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDSi) patsientide perifeerse vere lümfotsüütides on täheldatud rohkem kromosoomi murdumisi.

Pilootuuring näitas, et nendel täiskasvanute ja rasedatel naistel kes võtavad zidovudiini HIV-1 infektsiooni raviks või viiruse emalt lapsele ülekandmise profülaktikaks, kuulub zidovudiin leukotsüütide tuuma DNA koosseisu. Zidovudiin kuulus nabaväadi vere leukotsüütide koosseisu lastel, kelle emad said ravi zidovudiiniga. Transplatsentaarse toksilisuse uuringus ahvidel võrreldi zidovudiini monoterapiat zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooniga ekspositsioonides, mis vastasid inimesel kasutatavatele. Uuring näitas, et loodetel, kes olid *in utero* eksponeeritud kombinatsioonile, toimus nukleosiidi analoog-DNA inkorporeerumine mitmetes looteorganites suuremal määral ja neil esines rohkem telomeeri lühenemist kui neil, kes olid eksponeeritud ainult zidovudiinile. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

Pikaajalistes uuringutes rottide ja hiirtega lamivudiini kartsinogeenset toimet ei leitud.

Hiirtel ja rottidel teostatud zidovudiini suukaudsetes kartsinogeensusuuringutes täheldati hilistekkelisi tupeepiteeli kasvaja. Järgnev intravaginaalne kartsinogeensusuuring kinnitas hüpoteesi, et tupekasvaja tekkisid näriliste tupeepiteeli pikaajalise kokkupuute tagajärjel suurtes kontsentratsioonides uriinis sisalduva metaboliseerumata zidovudiiniga. Teisi ravimiga seotud kasvajaid kummalgi liigil ei täheldatud.

Lisaks sellele on hiirtel teostatud kaks transplatsentaarset kartsinogeensusuuringut. Ühes uuringus manustati zidovudiini tiinetele hiirtele maksimaalsetes talutavates annustes 12. kuni 18. gestatsioonipäevani. Üks aasta pärast sündi täheldati järglastel, kelle emadele manustati suurimat annust (420 mg/kg kehakaalu kohta), kopsu-, maksa- ja emasloomade reproduktiivsüsteemi kasvaja esinemissageduse suurenemist.

Teises uuringus manustati hiirtele zidovudiini annustes kuni 40 mg/kg 24 kuu vältel alates 10. gestatsioonipäevast. Raviga seotud leiud piirdusid hilistekkeliste tupeepiteeli kasvajatega, mida täheldati sarnase esinemissageduse ja avaldumisajaga kui standardses kartsinogeensusuuringus. Seega ei selgunud teisest uuringust tõendeid selle kohta, et zidovudiin on transplatsentaarne kartsinogeen.

Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski inimestele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes on lamivudiin põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madala süsteemse kontsentratsiooni juures, mis on võrreldav inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel. Zidovudiinil on sarnane toime mõlemale liigile, kuid vaid väga suurte annuste kasutamisel. Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne. Emasloomale toksiliste zidovudiini annuste manustamine rottidele organogeneesi perioodil viis vääramisnähtude esinemissageduse suurenemiseni, seda ei täheldatud aga väiksemate annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos (E460),
naatriumtärklisglükollaad,
kolloidne ränidioksiid,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464),
titaandioksiid (E171),
makrogool 400,
polüsorbaat 80.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on läbipaistmatud polüvinüülkloriidist/fooliumist blisterpakendid.

Karbis on lastekindla korgiga varustatud valge suure tihedusega polüetüleenist pudel. Iga pakendi tüüp sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/98/058/001

EU/1/98/058/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. märts 1998

Müügiloa uuendamise kuupäev: 13. veebruar 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress:

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaluanded**

Käesoleva ravimi PSURi esitamise nõuded on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c lõikes 7 sätestatud liidu võrdluskupäevade loetelus (EURD loetelu) ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud hilisemates ajakohastatud versioonides.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Combivir 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudiin/zidovudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
lamivudiini 150 mg
zidovudiini 300 mg

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kaetud tabletti
Poolitusjoonega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/058/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

combivir tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Combivir 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudiin/zidovudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
lamivudiini 150 mg
zidovudiini 300 mg

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kaetud tabletti
Poolitusjoonega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/058/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Combivir 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudiin/zidovudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
lamivudiini 150 mg
zidovudiini 300 mg

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kaetud tabletti
Poolitusjoonega tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/058/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

combivir tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Combivir 150 mg/300 mg tabletid
Lamivudiin/zidovudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Combivir 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid lamivudiin/ zidovudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Combivir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Combivir'i kasutamist
3. Kuidas Combivir'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Combivir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Combivir ja milleks seda kasutatakse

Combivir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel.

Combivir sisaldab kahte toimeainet, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ravimiseks: lamivudiini ja zidovudiini. Mõlemad ained kuuluvad retroviirusvastaste ravimite gruppi, mida nimetatakse *nukleosiid-analoogi pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Combivir ei ravi täielikult HIV-infektsiooni välja; ta vähendab viiruse hulka teie organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Samuti suurendab ta CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valged verelibled, mis on olulised aitamaks teie organismil viirusega võidelda.

Mitte kõik inimesed ei reageeri Combivir-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi efektiivsust.

2. Mida on vaja teada enne Combivir'i kasutamist

Ärge võtke Combivir'i

- kui olete lamivudiini või zidovudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on **väga madal punaste vereliblede arv (aneemia)** või **väga madal valgete vereliblede arv (neutropeenia)**.
Kui te ei ole kindel, kas see kehtib teie kohta, **palun pidage nõu arstiga**.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Combivir

Mõned inimesed, kes võtavad Combivir'i või teisi kombineeritud preparaate HIV-raviks on suurema raskete kõrvaltoimete tekke riskiga. Te peate nendest ekstrariskidest teadlik olema:

- kui teil on kunagi olnud **maksahaigus**, sh B- või C-hepatiiti (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge katkestage Combivir'i võtmist ilma arsti korralduseta, kuna teil võib hepatiit uuesti tekkida)
- kui teil on neeruhaigus

- kui te olete tõsiselt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naine).

Rääkige oma arstiga, kui midagi sellest käib teie kohta. Teie arst otsustab, kas toimeained teile sobivad. Te vajate nende ravimite võtmise ajal täiendavat arstlikku jälgimist, sh vereanalüüside tegemist. Vt täiendavat infot lõigust 4.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel inimestel, kes võtavad HIV-infektsiooni ravimeid, tekivad veel muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate teadma tähtsamaid nähte ja sümptomeid ja oskama neid jälgida, kui te võtate Combivir'i.

Lugege informatsiooni “Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi ajal lõigust 4 selles infolehes.

Muud ravimid ja Combivir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud **mis tahes muid ravimeid**, kaasa arvatud taimseid või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles, et räägite oma arstile või apteekrile ka nendest ravimitest, mida te hakkate võtma siis, kui te juba Combivir'i võtate.

Neid ravimeid ei tohi koos Combivir'iga kasutada:

- teisi lamivudiini sisaldavaid ravimeid **HIV-nakkuse või B-hepatiidi** raviks
 - emtritsitabiini **HIV-nakkuse** raviks
 - stavudiini **HIV-infektsiooni** raviks
 - ribaviriini või süstitavat gantsikloviiri **viiruste** raviks
 - suurtes annustes **kotrimoksasooli**, antibiootikumi
 - kladribiini, mida kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks.
- Õelge oma arstile**, kui teid ravitakse mõnega nendest ravimitest.

Mõned ravimid võivad teil suurema tõenäosusega kõrvaltoimeid esile kutsuda, või neid halvemaks muuta. Siia kuuluvad:

- naatriumvalproaat, **epilepsia** raviks
 - interferoon, **viirusinfektsioonide** raviks
 - pürimetamiin, **malaaria** ja teiste parasiitinfektsioonide raviks
 - dapsoon, **kopsupõletiku ärahoidmiseks** ja nahainfektsioonide raviks
 - flukonasool või flutsütosiin, **seeninfektsioonide, nt kandidoosi** raviks
 - pentamidiin või atovakuoon **parasiitinfektsioonide, nt *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku** (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii* -pneumooniaks, **PCP**) raviks
 - amfoteritsiin või kotrimoksasool, **seen- ja bakteriaalsete infektsioonide** raviks
 - probenetsiid, **podagra** ja sarnaste seisundite raviks ja manustatuna mõnede antibiootikumidega nende toime tugevdamiseks
 - **metadoon**, kasutatakse **heroiini asenduseks**
 - vinkristiin, vinblastiin või doksorubitsiin, **vähi** raviks.
- Õelge oma arstile**, kui te mõnda nendest ravimitest võtate.

Mõningad ravimid annavad Combivir'iga koostoimeid

Nendeks on:

- **klaritromütsiin**, antibiootikum
kui te võtate klaritromütsiini, tehke seda vähemalt 2 tundi enne või pärast Combivir'i võtmist.
- **fenütoiin**, **epilepsia** raviks.
- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksüliitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt.

Õelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda sorbitooli sisaldavat ravimit.

Rasedus

Kui te olete rase, kui te rasestute või planeerite rasedust, rääkige oma arstiga Combivir-raviga kaasnevatest võimalikest riskidest ja ravi kasust nii teile kui teie lapsele.

Kui te olete raseduse ajal **kasutanud Combivir'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Combivir ja selle sarnased ravimid võivad põhjustada teie sündimata lapsele kõrvaltoimeid.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Combivir'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Combivir võib panna teil pea ringi käima ning tekitada teisi kõrvaltoimeid, mis langetavad teie tähelepanuvõimet.

Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui te ei tunne end hästi.

Combivir sisaldab naatriumi

- See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Combivir'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Neelake Combivir'i tabletid tervelt koos veega. Ravimi manustamine ei sõltu toidukordadest.

Kui te ei saa tabletti tervelt neelata, võite need purustada ja segada väikese koguse toidu või joogiga, võttes kogu annuse sisse otsekohe.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Combivir aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Combivir'i võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga 30 kg ja enam
Combivir'i tavaline annus on 1 tablett kaks korda päevas.

Võtke tabletid enamasti ühel ja samal ajal, jättes kahe annuse võtmise vahele enam-vähem 12 tundi.

21...30 kg kaaluvad lapsed

Combivir'i tavaline algannus on pool tabletti ($\frac{1}{2}$) võetuna hommikul ja üks terve tablett võetuna õhtul.

14...21 kg kaaluvad lapsed

Combivir'i tavaline algannus on pool tabletti ($\frac{1}{2}$) võetuna hommikul ja pool tabletti ($\frac{1}{2}$) võetuna õhtul.

Alla 14 kg kaaluvatele lastele tuleb lamivudiini ja zidovudiini (need on Combivir'i toimeained) manustada eraldi preparaadidena.

Kui te võtate Combivir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Combivir'i, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Combivir'i võtta

Kui te unustate Combivir'i annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Ravi Combivir' iga põhjustab sageli rasvkoe kadumist jalgade, käte ja näo piirkonnast (lipoatroofia). On näidatud, et rasvkoe kadumine ei ole zidovudiinravi lõpetamise järgselt täielikult pöörduv. Arst jälgib teid lipoatroofia nähtude suhtes. Öelge oma arstile, kui märkate rasvkoe kadumist jalgade, käte või näo piirkonnast. Nende nähtude ilmnemisel tuleb ravi Combivir'iga lõpetada ja HIV-ravi muuta.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Combivir'ist, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriks arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

Nii nagu allpool loetletud kõrvaltoimed, mis tekivad Combivir'i võtmisel, võivad kombineeritud HIV-ravi ajal esineda ka muud seisundid.

Oluline on lugeda siin infolehes pärastpoole toodud lõiku "Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral".

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui 1 inimesel 10st**:

- peavalu
- halb enesetunne (*iiveldus*).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10'st**:

- halb enesetunne (*oksendamine*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- isu kaotus
- pearinglus
- väsimus, energia puudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- üldine haiglane enesetunne
- uinumisraskused (*unetus*)
- lihasvalu ja ebamugavustunne
- liigesvalu
- köha
- ninaärritus või vesine nohu
- nahalööve

- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- madal punavereliblede arv (*aneemia*) või madal valgevereliblede arv (*neutropeenia* või *leukopeenia*)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- *bilirubiini* (aine, mida maks toodab) sisalduse tõus veres, mis võib teie naha värvuse muuta kollakaks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 100'st**:

- hingeldamise tunne
- kõhugaasid (*flatulents*)
- sügelus
- lihaskramplikus

Aeg-ajal esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- verehüübimises osalevate vererakkude (*trombotsütopeenia*) või kõiki tüüpi vererakkude arvu langus (*pantsütopeenia*).

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 1000'st**

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, keele või kõri turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- maksahäired, nt nahakollasus, maksa suurenemine või rasvmaks, maksapõletik (*hepatiit*)
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres) (vt järgmist lõiku '*Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral*)
- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)
- valu rinnus; südamelihase haigus (*kardiomüopaatia*)
- tõmbused (*konvulsioonid*)
- ärevus- või surutustunne, võimetus kontsentreeruda, uimasus
- seedehäired, maitsetundlikkuse häired
- küünte, naha või suulimaskesta värvuse muutus
- gripilaadne enesetunne – külmavärinad ja higistamine
- kirvendustunne nahas (nõeltega torkimise tunne)
- jäsemete nõrkuse tunne
- lihaskoe lagunemine
- tundetud
- sagedasem urineerimine
- rinnanäärmete suurenemine meestel

Harva esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- amülaasiks nimetatava ensüümi aktiivsuse suurenemine
- luuüdi võimetus toota uusi vere punaliblesid (*täielik punavereliblede aplaasia*).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10000'st**

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- luuüdi võimetus toota uusi vere puna- või valgeliblesid (*aplastiline aneemia*).

Kui teil tekivad kõrvaltoimed

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, **palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral

Kombineeritud ravi, nagu Combivir, võib HIV-ravi ajal põhjustada teisi seisundeid.

“Vanad” infektsioonid võivad taastuhkeda

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ning nendel tekib suurema tõenäosusega raskeid infektsioone (oportunistlikud infektsioonid). Kui sellised inimesed alustavad raviga, võivad nad leida, et seni “peidus olnud” infektsioonid avalduvad taas, põhjustades põletiku nähte ja sümptomeid. Need sümptomid võivad olla põhjustatud organismi tugevamaks muutunud immuunsüsteemist, seega organism hakkas ise võitlema nende infektsioonidega.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate mis tahes infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihasnõrkust, kätes ja jalgades algavat nõrkust, mis liigub edasi kehatüve poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui te täheldate mistahes infektsioonisümptomeid sellel ajal, kui te võtate Combivir'i:

Õelge seda otsekohe oma arstile. Ärge kasutage teisi infektsiooniravimeid ilma arsti soovituseta.

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid tõsine kõrvaltoime

Mõnedel inimestel, kes võtavad Combivir'i, tekib seisund, mida nimetatakse laktatsidoosiks, sellega kaasneb maksa suurenemine.

Laktatsidoosi põhjustab piimhappe teke organismis. See on harva esinev, ja kui see tekib, siis tavaliselt mõned kuud pärast ravi algust. See seisund võib olla eluohtlik põhjustades siseorganite puudulikkust. Laktatsidoos tekib suurema tõenäosusega inimestel, kellel on maks haige või kes on rasvunud (väga ülekaalulised), eriti naised.

Laktatsidoosi sümptomite hulka kuuluvad:

- sügav, kiire ja raske hingamine
- uimasus
- jäsemete tuimus või nõrkus
- halb enesetunne (iiveldus), oksendamine
- kõhuvalu.

Ravi ajal arst jälgib teid laktatsidoosi ilmingute tekke suhtes. Kui teil on mõni ülalnimetatud sümptomitest või kui mõni muu sümptom teile muret teeb:

Võtke oma arstiga niipea kui võimalik ühendust.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV-ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle seisundi korral osa luukude sureb, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud kombineeritud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui te täheldate selliseid sümptomeid:

Rääkige oma arstiga

Teised kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

Kombineeritud HIV-ravi võib põhjustada:

piimhappe taseme suurenemist veres, mis harvadel juhtudel võib põhjustada laktatsidoosi

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Combivir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Combivir sisaldab

Toimeained on lamivudiin ja zidovudiin. Abiained on

- *Tableti sisus:* mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükollaad (gluteenivaba), magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid
- *Tableti kilekattes:* hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool 400 ja polüsorbaat 80.

Kuidas Combivir välja näeb ja pakendi sisu

Combivir kaetud tabletid on karbis, milles on blister- ehk ribapakendid või pudel lastekindla korgiga. Iga pakendi tüüp sisaldab 60 õhukese polümeerikatttega tabletti. Need on valged või tuhmvalged kapslikujulised poolitusjoonega tabletid, mille mõlemal küljel on kiri GXFC3.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

Delpharm Poznań Spółka
Akcyjna
Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Poola

Müügiloa hoidja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
ViiV HIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>