LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combivir 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen Combivir-tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg tsidovudiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 150 mg/300 mg tabletti sisältää 0,945 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen kapselin muotoinen jakouurteinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemmilla sivulla kaiverrus "GXFC3".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Combivir on indikoitu HIV-infektioiden hoitoon antiretroviraalisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Combivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

Tabletit tulee mieluiten niellä murskaamatta, jotta koko annos tulee varmasti otetuksi.
Potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, voivat murskata tabletin/tabletit ja lisätä sen/ne pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä, joka kaikki tulee ottaa välittömästi (ks. kohta 5.2).

Aikuiset ja yli 30 kg painavat nuoret

Suositeltu annos on yksi Combivir tabletti kahdesti vuorokaudessa.

21–30 kg painavat lapset

Suositeltu suun kautta otettava Combivir-annos on puoli tablettia aamulla ja kokonainen tabletti illalla.

14–21 kg painavat lapset

Suositeltu suun kautta otettava Combivir-annos on puoli tablettia kahdesti vuorokaudessa.

Annostusohje 14–30 kg painaville lapsille perustuu pääasiassa farmakokineettiseen mallintamiseen ja sitä tukee Combivirin komponenteilla lamivudiinilla ja tsidovudiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatu tieto. Tsidovudiinin farmakokineettinen ylialtistuminen on mahdollista ja sen vuoksi näiden potilaiden tarkka seuranta on perusteltua. Jos 21–30 kg painavilla potilailla ilmenee

maha-suolikanavan ärsytystä, tätä voidaan yrittää vähentää käyttämällä annostusta puoli tablettia kolme kertaa vuorokaudessa.

Combivir-tabletteja ei tule antaa alle 14 kg painaville lapsille, koska annosta ei voida määrittää tarkasti lapsen painon mukaisesti. Näille potilaille lamivudiinia ja tsidovudiinia tulee antaa erillisinä valmisteina näiden valmisteiden annossuositusten mukaisesti. Näille potilaille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on olemassa lamivudiini- ja tsidovudiinioraaliliuokset.

Tilanteissa, joissa jommankumman Combivirin vaikuttavan aineen käyttö on lopetettava tai annosta pienennettävä, lamivudiinia ja tsidovudiinia on saatavana erillisinä valmisteina tabletteina/kapseleina ja oraaliliuoksena.

Munuaisten toiminnan häiriöt

Vähentyneestä erittymisestä johtuen lamivudiinin ja tsidovudiinin pitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4). Koska annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, suositellaan, että potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), määrätään lamivudiinia ja tsidovudiinia erillisinä valmisteina, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Maksan toiminnan häiriöt

Rajoitetut tiedot maksakirroosipotilaista viittaavat siihen, että tsidovudiini voi kumuloitua vähentyneen glukuronoitumisen vuoksi potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tiedot potilaista, joilla on vaikeaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa osoittavat, että maksan toiminnanvajaus ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Koska tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla aiheellista, suositellaan, että vakavasta maksan toiminnanvajauksesta kärsiville potilaille määrätään lamivudiinia ja tsidovudiinia erillisinä valmisteina, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen potilailla, jotka saavat hematologisia haittavaikutuksia

Tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos hemoglobiini laskee alle 90 g/dl tai 5,59 mmol/l tai neutrofiilien määrä laskee alle 1,0 x 10^9/l (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Koska annoksen muuttaminen käyttäen Combivir-tabletteja ei ole mahdollista, on syytä käyttää erillisiä tsidovudiini- ja lamivudiinivalmisteita. Ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot.

Vanhukset

Erityistä vanhuksiin liittyvää tietoa ei ole. On kuitenkin syytä noudattaa erityistä varovaisuutta hoidettaessa vanhuksia, koska ikä aiheuttaa muutoksia mm. munuaisten toimintaan ja verenkuvaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tsidovudiinia ei tule antaa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on poikkeuksellisen alhainen (0,75x10^9/l) tai hemoglobiini on poikkeuksellisen alhaisella tasolla (< 75 g/dl tai 4,65 mmol/l). Sen vuoksi Combivir on kontraindisoitu näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alla käsitellään lamivudiiniin ja tsidovudiiniin liittyviä varoituksia ja varotoimia. Combivir-yhdistelmävalmistetta koskevia erityisvaroituksia ei ole.

Suositellaan, että lamivudiinia ja tsidovudiinia annetaan erillisinä valmisteina potilaille, joilla annoksen muuttaminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.2). Näissä tapauksissa lääkärin tulisi toimia

kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvetojen annostussuositusten mukaisesti.

Stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Opportunistiset infektiot

Combiviria tai muita antiretroviruslääkkeitä saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV-infektion hoidosta.

Hematologiset haittavaikutukset

On odotettavissa, että potilaille, jotka saavat tsidovudiinia, kehittyy anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa (yleensä neutropeniaa seuraten). Näitä esiintyi useammin käytettäessä suuria tsidovudiiniannoksia (1200–1500 mg/vrk) ja potilailla, joiden luuydinreservi ennen hoidon aloittamista oli huono, erityisesti potilailla, joiden HIV-tauti oli edennyt pitkälle. Sen vuoksi Combiviria saavien potilaiden verenkuvaa on tarkasti seurattava (ks. kohta 4.3). Näitä hematologisia vaikutuksia ei yleensä esiinny ennen kuin 4–6 viikon hoidon jälkeen. Suositellaan, että potilailta, joilla on pitkälle edennyt oireinen HIV-infektio, tutkitaan verenkuva vähintään joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen vähintään kuukausittain.

Hematologiset haittavaikutukset ovat harvinaisia potilailla, joilla HIV-infektio on varhaisessa vaiheessa. Potilaan yleiskunnon mukaan verikokeita voidaan ottaa harvemmin, esimerkiksi kuukausittain – kerran kolmessa kuukaudessa. Tsidovudiiniannosta voi olla tarpeen muuttaa myös vakavan anemian tai luuytimen suppression ilmaantuessa Combivir-hoidon aikana tai jos potilailla on ennestään luuytimen toiminta estynyt, esim. hemoglobiini alle 90 g/l (5,59 mmol/l) tai neutrofiilien määrä alle 1,0 x 10^9/l (ks. kohta 4.2). Koska annoksen muuttaminen ei ole mahdollista käyttäen Combivir-tabletteja, on käytettävä erillisiä tsidovudiini- ja lamivudiinivalmisteita. Ks. näitä koskevat erilliset valmisteyhteenvedot.

Pankreatiitti

Pankreatiittia on esiintynyt joskus harvoin lamivudiinilla ja tsidovudiinilla hoidetuilla potilailla. Ei kuitenkaan tiedetä, liittyivätkö nämä antiretrovirushoitoon vai hoidettavaan HIV-infektioon. Combivir-hoito on lopetettava heti, jos potilaalla esiintyy pankreatiittiin viittaavia kliinisiä merkkejä, oireita tai laboratoriolöydöksiä.

Maitohappoasidoosi

Yleensä hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epämääräinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen voi liittyä pankreatiitti, maksan toiminnan pettäminen tai munuaisten toiminnan pettäminen.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu tavallisesti muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Tsidovudiinihoito on lopetettava symptomaattisen hyperlaktatemian ja metabolisen asidoosin/maitohappoasidoosin, progredioivan hepatomegalian ilmaantuessa tai aminotransferaasiarvojen kohotessa nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsidovudiinia potilaille (etenkin ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauden ja rasvamaksan riskitekijöitä (mukaan lukien tietyt lääkevalmisteet ja alkoholi). Potilaat, joilla on samanaikaisesti C-hepatiitti ja

joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla, saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joiden riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Lipoatrofia

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on yhdistetty mitokondriaaliseen toksisuuteen. Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä kumulatiiviseen altistukseen. Tämä rasvakato, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa, ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito vaihdetaan toiseen hoitoon. Tsidovudiinihoidon ja tsidovudiinia sisältävien valmisteiden (Combivir ja Trizivir) käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi. Jos epäillään lipoatrofiaa, hoito on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksasairaudet

Jos lamivudiinia käytetään sekä HIV:n että hepatiitti B -viruksen (HBV) hoitoon, ks. Zeffxin valmisteyhteenveto, jossa on lisää tietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B -infektion hoidossa.

Tsidovudiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vakavia ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Jos Combivir-hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös HBV, suositellaan, että sekä maksan toimintaa mittaavia arvoja että HBV:n replikaatiota kuvaavia muuttujia seurataan neljän kuukauden ajan, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin aktivoitumisen.

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen C-hepatiitti-infektio

Ribaviriinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa ei suositella, koska tähän liittyy anemian vaaran lisääntyminen (ks. kohta 4.5).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Combiviriä ei pidä ottaa yhdessä muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

Lamivudiinin yhdistämistä klardibiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos Combivir-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, lamivudiinialtistus (AUC) saattaa olla 1,6–3,3-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/l. Turvallisuustietoja ei ole saatavilla satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa Combivir-valmistetta verrattiin sen yksittäisiin komponentteihin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min ja jotka saivat annossäädeltyä lamivudiinia. Alkuperäisissä lamivudiinin myyntilupatutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin yhdessä tsidovudiinin kanssa, suurempaan lamivudiinialtistukseen liittyi enemmän hematologista toksisuutta (neutropenia ja anemia), vaikkakin neutropenia tai anemia johti hoidon lopettamiseen alle 1 prosentilla tutkittavista. Lamivudiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä muitakin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistöön ja maksaan liittyviä häiriöitä.

Jos Combivir-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on pitkäkestoisesti 30–49 ml/min, häntä on tarkkailtava lamivudiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti hematologisen toksisuuden, varalta. Jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva neutropenia tai anemia, lamivudiinin annosta tulee muuttaa lamivudiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti, mikä ei ole mahdollista Combivir-valmisteella. Näin ollen Combivir-valmisteen käyttö on lopetettava ja hoito-ohjelma on rakennettava yksittäisistä komponenteista.

Apuaineet

Natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Combivir sisältää lamivudiinia ja tsidovudiinia. Sen vuoksi näille erikseen havaitut haittavaikutukset ovat mahdollisia myös Combivirilla. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että lamivudiinin ja tsidovudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Tsidovudiini metaboloituu pääosin UGT-entsyymien välityksellä; UGT-entsyymien indusoijien tai estäjien samanaikainen antaminen voi muuttaa tsidovudiinialtistusta. Lamivudiini puhdistuu munuaisten kautta. Orgaaniset kationivälittäjät välittävät lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan; lamivudiinin antaminen näitä välittäjiä estävien lääkeaineiden tai nefrotoksisten aineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistuksia.

Lamivudiini ja tsidovudiini eivät metaboloidu merkittävästi sytokromi P_{450}-entsyymien välityksellä (esim. CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6). Ne eivät myöskään estä tai indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Sen vuoksi yhteisvaikutukset antiretroviraalisten proteaasinestäjien, ei-nukleosidisten lääkevalmisteiden ja muiden tärkeimpien P_{450}-entsyymin välittämien lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Alla esitettyä luetteloa ei pidä pitää kattavana, mutta se edustaa tutkittuja lääkeryhmiä.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	**Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)**	**Yhteiskäyttöä koskeva suositus**
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
didanosiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosmuutokset eivät ole tarpeen.
didanosiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
stavudiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Yhteiskäyttöä ei suositella.
stavudiini/tsidovudiini	Stavudiinin ja tsidovudiinin välinen in vitro antagonismi anti-HIV-vaikutuksen suhteen voisi johtaa molempien lääkkeiden tehon vähenemiseen.	
INFEKTIOLÄÄKKEET		
atovakoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä.
atovakoni/tsidovudiini (750 mg x 2 / vrk ruuan kanssa/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 33 % atovakoni AUC ↔	
klaritromysiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Combivirin ja klaritromysiinin antamisen välillä on oltava vähintään 2 tuntia.
klaritromysiini/tsidovudiini (500 mg x 2 / vrk/100 mg joka 4. tunti	tsidovudiini AUC ↓ 12 %	

trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetropriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg x 1 / vrk, 5 vrk/300 mg kerta-annos)	lamivudiini: AUC ↑ 40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto)	Combivir-annosta ei ole tarpeen muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten toiminnanvajausta (ks. kohta 4.2). Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. *Pneumocystis jirovecii*-pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetropriimi)/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

SIENILÄÄKKEET		
flukonatsoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seuraa tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
flukonatsoli/tsidovudiini (400 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 74 % (UGT:n esto)	

MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
rifampisiini/tsidovudiini (600mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↓ 48 % (UGT:n induktio)	
EPILEPSIALÄÄKKEET		
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
fenobarbitaali/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tsidovudiinipitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	
fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Fenytoiinipitoisuuksia seurattava.
fenytoiini/tsidovudiini	fenytoiini AUC ↑↓	
valproaanihappo/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).
valproaanihappo/tsidovudiini (250 mg tai 500 mg x 3 / vrk /100 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 80 % (UGT:n esto)	
ANTIHISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset	Annosten muuttaminen ei tarpeen.

	epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
ranitidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
simetidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SYTOTOKSISET AINEET		
kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

OPIOIDIT		
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
metadoni/tsidovudiini (30–90 mg x 1 / vrk/200 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↑43 % metadoni AUC ↔	
URIKOSURISET LÄÄKKEET		
probenesidi/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).
probenesidi/tsidovudiini (500 mg x 4 / vrk/2mg/kg x 3 / vrk	tsidovudiini AUC ↑106 % (UGT:n esto)	

SEKALAISET		
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Combivirin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.

lyhenteet: ↑ = lisäys; ↓= pieneneminen; ↔= ei merkittävää muutosta; AUC = plasmapitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C_{max} = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = puhdistuma oraalisen annon jälkeen

Ribaviriinin aiheuttaman anemian on raportoitu pahentuneen, kun tsidovudiini on osana HIV:n hoitoon käytettävää lääkeyhdistelmää, vaikkakin mekanismi on vielä selvittämättä. Ribaviriinin samanaikaista käyttöä tsidovudiinin kanssa ei suositella lisääntyneen anemiavaaran vuoksi (ks. kohta 4.4).

On harkittava tsidovudiinin korvaamista jollakin muulla lääkkeellä yhdistelmäantiretroviruslääke-hoidossa (jos potilaalla on jo tällainen hoito). Tämä on erityisen tärkeää sellaisten potilaiden kohdalla, joilla tsidovudiinin tiedetään aiheuttaneen anemiaa.

Tsidovudiinihoidon haittavaikutusten riskiä voi lisätä myös potentiaalisesti nefrotoksisten tai luuydintä estävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö varsinkin akuuttihoitona. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. systeeminen pentamidiini, dapsoni, pyrimetamiini, sulfatrimetopriimi, amfoterisiini, flusytosiini, gansikloviiri, interferoni, vinkristiini, vinblastiini ja doksorubisiini. Jos jotain näistä lääkkeistä on käytettävä samanaikaisesti Combivirin kanssa, on seurattava munuaisten toimintaa ja verenkuvaa erityisen huolellisesti. Tarvittaessa on yhden tai useamman lääkkeen annosta pienennettävä. Kliinisistä tutkimuksista saadun rajallisen tiedon mukaan sulfatrimetopriimin (ks. yllä lamivudiinin ja sulfatrimetopriimin yhteisvaikutuksista), hengitettävän pentamidiinin, pyrimetamiinin ja asikloviirin käyttö profylaktisina annoksina yhdessä tsidovudiinin kanssa ei merkittävästi lisää haittavaikutusten vaaraa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus. Tsidovudiinin käytön raskaana olevilla naisilla, yhdistettynä vastasyntyneen hoitoon, on osoitettu vähentävän HIV:n tarttumista äidistä lapseen. Lamivudiinia tai tsidovudiinia raskauden aikana saaneista naisista oleva suuri määrä tietoa ei osoita niiden olevan epämuodostumia aiheuttavan toksisia (yli 3 000 altistusta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana kummastakin vaikuttavasta aineesta; näistä 2 000 altistuksessa nainen sai sekä lamivudiinia että tsidovudiinia). Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun kohtalaisen tietomäärän perusteella epätodennäköinen

Combivirin vaikuttavat aineet saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja tsidovudiinin on yhdessä eläinkokeessa osoitettu olevan transplasentaalisesti karsinogeeninen (ks. kohta 5.3). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Combiviriä ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondriovauriot: Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro ja in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Sekä lamivudiini että tsidovudiini erittyvät äidinmaitoon ja pitoisuudet vastaavat seerumista mitattavia pitoisuuksia.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

HIV-infektiota sairastaville naisille annetun 200 mg tsidovudiinikerta-annoksen jälkeen tsidovudiinin keskimääräinen pitoisuus oli samankaltainen ihmisen rintamaidossa ja seerumissa.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa tsidovudiinin ja lamivudiinin ei ole osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä. Vaikutuksesta naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Miehillä tsidovudiinin ei ole osoitettu vaikuttavan siittiöiden määrään, morfologiaan eikä liikkuvuuteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa HIV-sairautta lamivudiinilla ja tsidovudiinilla erikseen tai yhdessä. Monissa tapauksissa on epäselvää, ovatko ne lamivudiinin, tsidovudiinin tai muiden HIV:n hoitoon käytettyjen lääkkeiden aiheuttamia, vai johtuvatko ne potilaan sairaudesta.

Koska Combivir on lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmä, odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat tyypiltään ja voimakkuudeltaan samoja kuin näihin lääkeaineisiin liittyvät. Mikään ei viittaa siihen, että lääkkeiden samanaikainen käyttö lisäisi toksisuutta.

Yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia, joskus kuolemaan johtavaa, on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa. Combivir-valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Combivir-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Lamivudiini

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Melko harvinainen: neutropeniaa ja anemiaa (molemmat toisinaan vaikeita), trombosytopenia
Hyvin harvinainen: puhdas punasoluaplasia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Hyvin harvinainen: maitohappoasidoosi

Hermosto
Yleinen: päänsärky, unettomuus
Hyvin harvinainen: perifeerinen neuropatia (tai parestesia)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Yleinen: yskä, nenäoireet

Ruoansulatuselimistö
Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli
Harvinainen: pankreatiitti, kohonneet seerumin amylaasiarvot

Maksa ja sappi
Melko harvinainen: ohimenevästi kohonneita maksaentsyymiarvoja (ASAT, ALAT)
Harvinainen: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: ihottuma, hiusten lähtö
Harvinainen: angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos
Yleinen: artralgia, lihasoireet
Harvinainen: rabdomyolyysi

Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat
Yleinen: väsymys, huonovointisuus, kuume

Tsidovudiini

Haittavaikutusprofiili aikuisilla ja nuorilla vaikuttaa samanlaiselta. Vakavimmat haittavaikutukset ovat verenkuvan muutokset: anemia (joka saattaa vaatia verensiirtoa), neutropenia ja leukopenia. Näitä esiintyy useammin käytettäessä korkeita annoksia (1200–1500 mg/vrk) ja potilailla, joilla HIV-sairaus on edennyt pitkälle (erityisesti potilailla, joiden luuydinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja joiden CD4+ -solujen lukumäärä on alle 100/mm^3 (0,1 x 10^9/l).

Taipumusta saada neutropeniaa on havaittu erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alkaessa esiintyi neutropeniaa tai anemiaa, niillä joiden B_{12}-vitamiinitaso oli matala, kun tsidovudiinihoito aloitettiin.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: anemia, neutropenia ja leukopenia
Melko harvinainen: trombosytopenia ja pansytopenia (ja siihen liittyvä luuytimen hypoplasia)
Harvinainen: puhdas punasoluaplasia
Hyvin harvinainen: aplastinen anemia

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus
Harvinainen: maitohappoasidoosi ilman hypoksemiaa, ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt
Harvinainen: ahdistuneisuus, depressio

Hermosto
Hyvin yleinen: päänsärky
Yleinen: huimaus
Harvinainen: unettomuus, parestesiat, uneliaisuus, henkisen valppauden heikentyminen, kouristukset

Sydän
Harvinainen: kardiomyopatia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Melko harvinainen: hengenahdistus
Harvinainen: yskä

Ruoansulatuselimistö
Hyvin yleinen: pahoinvointi
Yleinen: oksentelu, mahakivut ja ripuli
Melko harvinainen: ilmavaivat
Harvinainen: suun limakalvon pigmentaatio, makuhäiriöt ja happovaivat. Pankreatiitti.

Maksa ja sappi
Yleinen: kohonneet veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot
Harvinainen: maksan toimintahäiriöt kuten vakava maksan laajentuma ja siihen liittyvä rasvamaksa

Iho ja ihonalainen kudos
Melko harvinainen: ihottuma ja kutina
Harvinainen: kynsien ja ihon pigmentoituminen, urtikaria ja hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos
Yleinen: myalgia
Melko harvinainen: myopatia

Munuaiset ja virtsatiet
Harvinainen: tihentynyt virtsaamistarve

Sukupuolielimet ja rinnat
Harvinainen: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: huonovointisuus
Melko harvinainen: kuume, yleistynyt kipu ja voimattomuus
Harvinainen: vilunväristykset, rintakipu ja influenssamainen syndrooma

Plasebokontrolloiduista ja avoimista tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että pahoinvoinnin ja muiden yleisesti raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen vähenee johdonmukaisesti ensimmäisten tsidovudiinihoitoviikkojen aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Combivirin yliannostuksesta on rajoitetusti kokemuksia. Tsidovudiinin tai lamivudiinin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai merkkejä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden lisäksi.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Hemodialyysillä ja vatsaontelonhuuhtelulla vaikuttaa olevan vähän vaikutusta tsidovudiinin poistumiseen, mutta ne edistävät glukuronidimetaboliitin poistumista. Lisätietojen osalta viitataan lamivudiinin ja tsidovudiinin valmisteyhteenvetoihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR01.

Lamivudiini ja tsidovudiini ovat nukleosidianalogeja ja ne estävät HI-virusta. Lisäksi lamivudiini tehoaa hepatiitti B virusta (HBV) vastaan. Molemmat metaboloituvat solunsisäisesti aktiiveiksi muodoikseen, lamivudiini 5’trifosaatiksi ja tsidovudiini 5’ trifosfaatiksi (TP). Niiden tärkein vaikutusmekanismi on käänteiskopiointiketjun katkaiseminen. Lamivudiini-TP ja tsidovudiini-TP vaikuttavat selektiivisen estävästi HIV-1:n ja HIV 2:n replikoitumiseen *in vitro*; Lamivudiini tehoaa myös tsidovudiinille resistentteihin kliinisiin HIV-kantoihin. Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiini ja nevirapiini). Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiini ja interferoni alfa).

HIV-1- lamivudiiniresistenssissä kehittyy M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopioijaentsyymin (RT) aktiivia kohtaa. Tätä varianttia kehittyy sekä *in vitro* että HIV-1-infektoituneilla potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia sisältävää antiretrovirushoitoa. M184V-mutanttien virusten herkkyys lamivudiinille on huomattavasti heikentynyt ja niiden kyky replikoitua *in vitro* on alentunut. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat tulla herkiksi tsidovudiinille, kun ne samanaikaisesti muuttuvat resistenteiksi lamivudiinille. Tämän kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

In vitro tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti

virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjän (NRTI) aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisesta huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyyminestäjien kesken on vain rajoitetusti M184V RT-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä kohtaan. Abakaviiri säilyttää antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiini resistenttejä HIV-1-viruksia kohtaan, joissa on vain M184 mutaatio. M184 V RT-mutantin herkkyys didanosiinille on yli 4-kertaisesti alentunut; tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* -herkkyysmäärityksiä ei ole standardoitu ja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin *in vitro* sytotoksisuus perifeerisiä veren lymfosyyttejä, olemassa olevia lymfosyytti- ja monosyytti-makrofaagisolukantoja, sekä monia eri luuytimen kantasoluja vastaan on alhainen. Resistenssi tymidiinianalogeille (joihin tsidovudiini kuuluu) on selvitetty hyvin. Se kehittyy jopa kuuden eri mutaation asteittaisella kumuloitumisella HIV:n käänteiskopioijaentsyymissä kodonien 41, 67, 70, 210, 215 ja 219 kohdalla. Virukset tulevat resistenteiksi tymidiinianalogeille joko kodonien 41 ja 215 samanaikaisella mutaatiolla tai siten, että siinä on vähintään neljä kuudesta mutaatiosta. Nämä tymidiinianalogimutaatiot eivät yksinään aiheuta laajaa ristiresistenssiä muita nukleosideja vastaan, joten muiden hyväksyttyjen käänteiskopioijaentsyyminestäjien käyttö on jatkossa mahdollista.

Kaksi eri monilääkeresistenssimutaatiomallia saa aikaan fenotyyppiresistenssin AZT:lle samaten kuin muille hyväksytyille nukleosidisille käänteiskopioijaentsyyminestäjille. Ensimmäiselle on tyypillistä mutaatiot HIV:n käänteiskopioijaentsyymin kodoneissa 62, 75, 77, 116 ja 151. Toisessa tapahtuu T69S-mutaatio sekä kuuden emäsparin asettuminen samaan kohtaan. Kummatkin nämä moninukleosidiresistenssimutaatiot rajoittavat suuresti tulevia hoitovaihtoehtoja.

Kliininen kokemus

Kliinisissä tutkimuksissa lamivudiinin yhdessä tsidovudiinin kanssa on osoitettu vähentävän HIV-1-kuormitusta ja lisäävän CD4-solujen määrää. Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa alentaa merkitsevästi taudin etenemisen riskiä ja kuolleisuutta.

Lamivudiinia ja tsidovudiinia on käytetty paljon osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa yhdessä muiden samaan antiretroviraaliryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa (nukleosidiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät) tai toisten ryhmien lääkkeiden kanssa (proteaasi-inhibiittorit, ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät).

Monia antiretroviraalisia lääkkeitä sisältävien yhdistelmien, joissa lamivudiinia on käytetty osana, on osoitettu olevan tehokkaita sekä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalihoitoa, että potilailla, joilla on viruksia, joissa on M184V-mutaatio.

Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa viivästyttää tsidovudiinille resistenttien kantojen kehittymistä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Myös potilailla, jotka saavat lamivudiinia ja tsidovudiinia yhdessä muiden samanaikaisesti annettavien antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa tai ilman niitä, ja joilla on jo M184V-mutanttia virusta, sellaisten mutaatioiden muodostuminen, jotka ovat resistenttejä tsidovudiinille ja stavudiinille (tymidiinianalogimutaatio) viivästyy.

HIV:n *in vitro* lamivudiini- ja/tai tsidovudiiniherkkyyden ja lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävän hoidon kliinisen vasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen.

Lamivudiinin, annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa, on myös osoitettu olevan tehokas aikuispotilailla, joilla on krooninen HBV-infektio (kliinisiä tutkimuksia koskevat tarkemmat tiedot -

ks. Zeffix-nimisen valmisteen valmisteyhteenveto). HIV-infektion hoidossa vain 300 mg:n vuorokausiannoksen (yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa) on osoitettu olevan tehokas.

Lamivudiinia ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joilla on sekä HIV-infektio että HBV-infektio.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamivudiini ja tsidovudiini imeytyvät hyvin suolistosta. Oraalisen lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on yleensä 80–85 % ja tsidovudiinin 60–70 %.

Combivirin sekä 150 mg lamivudiini- ja 300 mg tsidovudiinitablettien biologista samanarvoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa selvitettiin myös ruoan vaikutusta imeytymiseen ja sen nopeuteen. Combivir oli paastonneilla henkilöillä biologisesti samanarvoinen kuin erillisinä tabletteina otetut lamivudiini 150 mg ja tsidovudiini 300 mg.

Lamivudiinin ja tsidovudiinin keskimääräiset maksimipitoisuudet C_{max} terveillä vapaaehtoisilla, yhden Combivir-annoksen ottamisen jälkeen olivat 1,6 µg/ml (32 %) ja 2,0 µg/ml (40 %), ja vastaavat AUC:t olivat 6,1 µg.h/ml (20 %) ja 2,4 µg.h/ml (29 %). Aikamediaani huippupitoisuuden saavuttamiseen t_{max} (vaihteluväli) oli lamivudiinilla 0,75 (0,50–2,00) ja tsidovudiinilla 0,50 (0,25–2,00) tuntia. Lamivudiinin ja tsidovudiinin imeytymisaste (AUC_{∞}) ja arvioitu puoliintumisaika oli sama ruoan kanssa ja paastotessa; imeytymisnopeudet (C_{max}, T_{max}) olivat kuitenkin ruoan kanssa alhaisempia. Näiden tietojen perusteella Combivir voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä johtopäätös perustuu fysikaaliskemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tabletin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia ja tsidovudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 1,3 ja 1,6 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen tärkeimpään plasmaproteiiniin, albumiiniin, vähäistä (alle 36 % seerumin albumiiniin *in vitro*). Tsidovudiinista sitoutuu plasman proteiineihin 34–38 %. Combivirilla ei odoteta olevan interaktioita, jotka liittyvät plasmaproteiineihin sitoutumiseen.

Lamivudiini ja tsidovudiini läpäisevät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen CSF/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli lamivudiinilla noin 0,12 ja tsidovudiinilla noin 0,5. Lamivudiinin pääsystä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

Biotransformaatio

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset interaktiot ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5-10 %) ja plasmaproteiineihin sitoutumisen vuoksi.

Tsidovudiinin päämetaboliitti sekä plasmassa että virtsassa on 5-glukuronidi. Se vastaa n. 50–80 % annetun annoksen erittymisestä munuaisten kautta. 3' amino- 3' -deoksitymidiini (AMT) on tsidovudiinin metaboliitti, jota on todettu iv-annon jälkeen.

Eliminaatio

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen

systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg. Pääasiallinen eliminaatiotie on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≤ 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

Laskimonsisäisesti annetun tsidovudiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 1,1 tuntia ja keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli 1,6 l/h/kg. Tsidovudiinin puhdistuma munuaisten kautta on arvioitu 0,34 l/h/kg:ksi, mikä osoittaa, että se eliminoituu sekä suodattumalla munuaiskeräsistä että erittymällä munuaistiehyeistä. Tsidovudiinipitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Farmakokinetiikka lapsilla

Yli 5–6-kuukautta vanhoilla lapsilla tsidovudiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin aikuisilla. Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla aikuisilla ja lapsilla tutkituilla annostasoilla biologinen hyötyosuus oli 60–74 %, keskimäärin 65 %. C_{ssmax} -arvot olivat 4,45 µM (1,19 µg/ml) annoksen 120 mg/m^2 jälkeen (oraalisuspensiona) ja 7,7 µM (2,06 µg/ml) annoksen 180 mg/m^2 jälkeen. Annostus 180 mg/m^2 neljä kertaa vuorokaudessa sai lapsilla aikaan samanlaisen systeemisen altistuksen (24 tunnin AUC 40,0 h µM tai 10,7 h µg/ml) kuin annos 200 mg kuudesti vuorokaudessa aikuisilla (40,7 h µM tai 10,9 h µg/ml).

Tsidovudiinin farmakokinetiikkaa plasmassa tutkittiin kuudella HIV-infektoituneella 2–13-vuotiaalla lapsella, annoksella 120 mg/m^2 kolme kertaa vuorokaudessa ja toisen kerran, kun annos oli vaihdettu annokseksi 180 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa. Systeeminen altistus plasmasta mitattuna (päivittäinen AUC ja C_{max}) oli kahdesti vuorokaudessa annostelulla samanlainen kuin annettaessa sama vuorokausiannos kolmena annoksena.

Yleisesti ottaen lamivudiinin farmakokinetiikka lapsipotilailla on samanlainen kuin aikuisilla. Absoluuttinen hyötyosuus (noin 55–65 %) oli kuitenkin alempi alle 12-vuotiailla potilailla. Lisäksi systeeminen puhdistuma oli nopeampaa nuorilla lapsipotilailla ja se hidastui iän myötä, saavuttaen aikuisten arvon noin 12 vuoden iässä. Näiden erojen vuoksi lapsille suositeltava lamivudiiniannos (yli kolme kuukautta vanhoille ja alle 30 kg painaville) on 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutetaan keskimääräinen AUC_{0-12}, joka on 3800–5300 ng.h/ml. Viimeaikaiset havainnot osoittavat, että alle 6-vuotiailla altistus voi olla n 30 % alempi kuin muilla ikäryhmillä. Tästä odotetaan lisätietoa lähiaikoina. Tällä hetkellä olemassa oleva tieto ei viittaa siihen, että lamivudiini olisi tehottomampi tässä ikäryhmässä.

Farmakokinetiikka raskauden aikana

Lamivudiinin ja tsidovudiinin farmakokinetiikka raskaana olevilla on samanlainen kuin naisilla, jotka eivät ole raskaana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmän lamivudiini + tsidovudiini kliinisesti merkittävät haittavaikutukset ovat anemia, neutropenia ja leukopenia.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Lamivudiini ja tsidovudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkäskokeissa, kuten hiiren lymfoomakokeessa.

Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 40–50 kertaa suuremmat kuin hoidolliset plasmapitoisuudet. Tsidovudiinilla oli klastogeenisia vaikutuksia hiirillä tehdyssä toistuvien oraalisten annosten mikrotumatestissä. Tsidovudiinia saaneiden potilaiden, jotka sairastavat hankittua immuunikato-oireyhtymää (AIDS) perifeerisen veren

lymfosyyttien on myös havaittu sisältävän tavallista enemmän katkenneita kromosomeja.

Pilottitutkimus on osoittanut, että tsidovudiini kiinnittyy aikuisten leukosyyttien tuman DNA:han, myös raskaana olevien naisten, jotka saavat tsidovudiinia HIV-1-infektion hoitoon tai estämään äidistä lapseen tapahtuvaa tartuttamista. Tsidovudiinin havaittiin kiinnittyneen myös tsidovudiinilla hoidettujen äitien lasten napaveren leukosyyttien DNA:han. Apinoilla tehty genotoksisuustutkimus, jossa lääkettä annettiin istukan kautta, vertaili tsidovudiinia yksin yhdistelmään tsidovudiini ja lamivudiini ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmän karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisissa rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa lamivudiini ei ollut karsinogeeninen.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (oraalinen annostelu) havaittiin myöhäisessä vaiheessa epiteelisiä kasvaimia vaginassa. Myöhempi intravaginaalinen karsinogeenisuustutkimus vahvisti olettamuksen, että vaginan tuumorit johtuivat jyrsijän vaginan epiteelin pitkäaikaisesta paikallisesta altistumisesta virtsan korkeille metaboloitumattoman tsidovudiinin pitoisuuksille. Muita tsidovudiiniin liittyviä kasvaimia ei havaittu kummankaan eläinlajin kummallakaan sukupuolella.

Lisäksi hiirillä on tehty kaksi tutkimusta istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Toisessa, US National Cancer Instituten tekemässä tutkimuksessa kantaville hiirille annettiin suurinta siedettyä annosta raskauden 12. päivästä 18. päivään. Vuoden kuluttua syntymästä suurinta annosta (420 mg/kg) saaneiden hiirien poikasilla oli enemmän keuhkojen, maksan ja naaraiden lisääntymiseen liittyvien elinten kasvaimia.

Toisessa tutkimuksessa hiirille annettiin 24 kuukauden ajan enintään 40 mg/kg tsidovudiinia alkaen ennen syntymää päivänä 10 hedelmöitymisestä. Ainoana lääkkeeseen liittyvänä löydöksenä esiintyi myöhäisen vaiheen epiteelisiä kasvaimia vaginassa, joita oli yhtä paljon ja samanaikaisesti myös tavanomaisissa oraalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa (ks. yllä). Tämä tutkimus ei tuonut näyttöä siitä, että istukan läpi kulkeutuva tsidovudiini olisi karsinogeeni.

Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa lamivudiinin on osoitettu lisäävän varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin, mutta ei rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla. Tsidovudiinilla oli samanlainen vaikutus molempiin eläinlajeihin, mutta vain erittäin suurina systeemisinä altistuksina. Lamivudiini ei ollut eläinkokeissa teratogeeninen. Emolle toksisilla annoksilla organogeneesin aikana rotille annettu tsidovudiini lisäsi epämuodostumien ilmaantuvuutta, mutta pienillä annoksilla ei havaittu sikiön epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<u>Tabletin ydin</u>
mikrokiteinen selluloosa (E460)
natriumtärkkelysglykolaatti
kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

<u>Tabletin kalvopäällys</u>

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400
polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 ºC:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelot, joissa on läpinäkymättömiä polyvinyylikloridi/folioläpipainopakkauksia. Kotelot, joissa on valkoinen polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on lapsiturvallinen korkki. Molemmissa vaihtoehdoissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.3.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:13.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Puola

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combivir 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
jakouurteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/058/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

combivir

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combivir 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
jakouurteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/058/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combivir 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
jakouurteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/058/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16.TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

combivir

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combivir 150 mg/300 mg tabletit
lamivudiini/tsidovudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Combivir 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/tsidovudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

– Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
– Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
– Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
– Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Combivir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Combiviriä
3. Miten Combiviriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Combivirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Combivir on ja mihin sitä käytetään

Combiviriä käytetään aikuisten ja lasten HIV-infektioiden hoitoon.

Combivir sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, joita käytetään HIV-infektion hoitoon: lamivudiinia ja tsidovudiinia. Molemmat kuuluvat *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin antiretroviruslääkkeisiin.

Combivir ei paranna HIV-infektiota kokonaan; se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Combivir ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Combiviriä

Älä ota Combiviriä:
- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tsidovudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos **punasolujesi määrä on hyvin alhainen** (*anemia*) tai **valkosolujesi määrä on hyvin alhainen** (*neutropenia*).
  Tarkista lääkäriltä, jos arvelet jonkin näistä koskevan sinua.

Ole erityisen varovainen Combivirin suhteen
Jotkut Combiviriä tai muita HIV:n yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Combivirin ottoa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos sinulla on **munuaissairaus**

- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen).

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua. Lääkäri päättää, ovatko vaikuttavat aineet sopivia sinulle. Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Tarkkaile tärkeitä oireita
Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Combivir-hoidon aikana.

Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Muut lääkevalmisteet ja Combivir
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **muita lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Combivir-hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Combivirin kanssa:
- muita lamivudiinia sisältäviä lääkkeitä **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon
- emtrisitabiinia **HIV-infektion** hoitoon
- stavudiinia, jota käytetään **HIV-infektion hoitoon**
- ribaviriinia tai gansiloviiri-injektioita, joita käytetään **virusinfektioiden** hoitoon
- korkeita annoksia trimetopriimi-sulfametoksatsoliyhdistelmää, joka on **antibiootti**
- kladribiini (käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon).

Kerro lääkärille, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Jotkin lääkkeet voivat lisätä haittavaikutuksia, tai pahentaa haittavaikutuksia
Näitä lääkkeitä ovat:
- natriumvalproaatti, **epilepsialääke**
- interferoni, **viruslääke**
- pyrimetamiini, **malarian** tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytetty lääke
- dapsoni, **keuhkokuumeen** estoon ja ihoinfektioiden hoitoon käytetty lääke
- flukonatsoli tai flusytosiini, lääkkeitä **sieni-infektioiden** kuten **sammaksen** hoitoon
- pentamidiini tai atovakoni, loistautien kuten *pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (kutsutaan usein **PCP:ksi**) hoitoon käytettyjä lääkkeitä
- amfoterisiini tai trimetopriimisulfa, **sieni- ja bakteeri-infektioiden** hoitoon käytettyjä lääkkeitä
- probenesidi, **kihdin** ja senkaltaisten tilojen hoitoon käytetty lääke, jota käytetään myös tehostamaan joidenkin antibioottien tehoa
- **metadoni, heroiinin korvaushoito**
- vinkristiini, vinblastiini tai doksorubisiini, **syöpälääkkeitä**.

Kerro lääkärille, jos käytät jotain näistä lääkkeistä.

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Combivirin kanssa
Näitä lääkkeitä ovat:
- **klaritromysiini,** antibiootti
  jos otat klaritromysiinia, ota annos vähintään kaksi tuntia ennen Combivir-annosta tai kaksi tuntia sen jälkeen.
- **fenytoiini, epilepsialääke**
  Kerro lääkärille, jos käytät fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tarkemmin Combivir-hoidon aikana.

- säännöllisesti käytettävät **sorbitolia ja muita sokerialkoholeja** (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Raskaus
Jos olet raskaana, jos tulet raskaaksi tai jos suunittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Combivirin sinulle ja lapsellesi aiheuttamista vaaroista ja hyödyistä.

Combivir ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Combivir-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymin estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Imetys
Imettämistä ***ei suositella*** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
Pieni määrä Combivirin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettäväsi, ***keskustele asiasta*** lääkärin kanssa ***mahdollisimman pian***.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Combivir voi aiheuttaa pyörrytystä tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää valppauttasi.
Älä aja autoa tai käytä koneita, jos et voi hyvin.

Combivir sisältää natriumia
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Combiviriä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.
Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Niele Combivir-tabletit veden kanssa. Combivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit murskata ja sekoittaa ne pieneen määrään ruokaa tai juomaa ja ottaa sitten koko annoksen välittömästi.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin
Combivir auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.
Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Combivirin ottamista ilman lääkärin kehotusta.

Kuinka paljon Combiviriä on otettava

Aikuiset ja vähintään 30 kg painoiset lapset:
Tavallinen Combivir-annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.
Ota tabletit säännöllisesti samaan aikaan noin 12 tunnin välein.

21–30 kg painavat lapset:
Combivirin tavallinen aloitusannos on puoli (1/2) tablettia aamulla ja kokonainen tabletti illalla.

14–21 kg painavat lapset:
Combivirin tavallinen aloitusannos on puoli (1/2) tablettia aamulla ja puoli (1/2) tablettia illalla.

Alle 14 kiloa painaville lapsille lamivudiinia ja tsidovudiinia (Combivirin vaikuttavia aineita) tulee antaa erillisinä valmisteina.

Jos otat enemmän Combiviriä kuin sinun pitäisi
Jos otat vahingossa liikaa Combiviriä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohdat ottaa Combiviriä
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Combivir-hoito aiheuttaa usein rasvan menetystä jaloista, käsivarsista ja kasvoista (lipoatrofia). Tämä kehon rasvakato ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito lopetetaan. Lääkäri seuraa lipoatrofian merkkejä. Kerro lääkärille, jos huomaat rasvan menetystä jaloissa, käsissä ja kasvoissa. Näiden merkkien ilmetessä Combivir-hoito on lopetettava ja HIV-infektion hoitoa on muutettava.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa onko jokin oire Combivirin haittavaikutus, jonkin muun samanaikaisesti otetun lääkkeen haittavikutus vai aiheutuuko se itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Alla lueteltujen Combivirin haittavaikutusten lisäksi HIV:n hoitoon käytetyn yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tautitiloja.

On tärkeää, että luet pidemmällä tässä kohdassa olevan tiedon otsikon ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” alta.

Hyvin yleiset haittavaikutukset
Näitä voi olla **useammalla kuin yhdellä kymmenestä:**
- päänsärky
- huonovointisuus.

Yleiset haittavaikutukset
Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**
- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- ruokahaluttomuus
- huimaus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- univaikeudet
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- yskä

- nenän ärsytys tai valuminen
- ihottuma
- hiusten lähtö (*alopesia*).

Yleisiä verikokeissa nähtäviä haittavaikutuksia:
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia* tai *leukopenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu
- veren *bilirubiinimäärän* nousu (maksan tuottama aine), mikä voi tehdä ihostasi kellertävän.

Melko harvinaiset haittavaikutukset
Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta:**
- hengästyneisyys
- ilmavaivat
- kutina
- lihasheikkous.

Melko harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:
- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*) tai kaikenlaisten verisolujen määrän väheneminen (*pansytopenia*).

Harvinaiset haittavaikutukset
Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**
- vakava allerginen reaktio, jossa kasvot, kieli tai kurkku turpoaa, mikä voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*)
- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä, ks. jäljempänä kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset")
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- rintakipu; sydänlihaksen sairaus (*kardiomyopatia*)
- kouristukset
- depressio tai levottomuus, keskittymiskyvyttömyys, väsymys
- ruuansulatusvaivat, makuhäiriöt
- kynsien, ihon tai suun sisäpuolisen ihon värimuutokset
- influenssankaltainen olo – väristyksiä ja hikoilua
- ihon pistelyä (puutumista)
- jäsenten heikkoudentunne
- lihaskudoksen hajoaminen
- tunnottomuus
- tarve virtsata tavallista useammin
- miesten rintojen kasvu.

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:
- amylaasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen
- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset
Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestätuhannesta:**

Hyvin harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:
- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren puna- tai valkosoluja (*aplastinen anemia*).

Jos saat haittavaikutuksia
Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi

haittavaikutus on vakava, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**.

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset
Combiviriä sisältävä yhdistelmähoito voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

Vanhat infektiot voivat uusia
Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektioita vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat infektio-oireita Combivir-hoidon aikana:
Kerro heti lääkärille. Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava haittavaikutus
Joillekin Combivir-valmistetta käyttäville potilaille kehittyy maitohappoasidoosiksi kutsuttu tila ja siihen liittyen maksa voi suurentua.

Maitohappoasidoosissa elimistöön kertyy maitohappoa. Tämä on harvinaista, jos se on kehittyäkseen, se yleensä kehittyy muutaman hoitokuukauden jälkeen. Se voi olla hengenvaarallista ja aiheuttaa sisäelinten toiminnan lakkaamisen. Maitohappoasidoosi kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on maksasairaus, tai jotka ovat lihavia (hyvin ylipainoisia), erityisesti naisille.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:
- syvä, nopea, raskas hengitys
- uneliaisuus
- jäsenten tunnottomuus tai heikkous
- huonovointisuus, oksentelu
- mahakivut.

Lääkäri seuraa tilaasi hoidon aikana maitohappoasidoosin oireiden havaitsemiseksi. Jos sinulla on jokin yllä luetelluista oireista tai muita sinua huolestuttavia oireita:
Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Sinulla voi olla luusto-ongelmia
Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:
- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

Osteonekroosin oireita ovat:
- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)

- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

Kerro asiasta lääkärille.

Verikokeissa voi käydä ilmi muita haittavaikutuksia

HIV:n hoitoon käytetty yhdistelmähoito voi aiheuttaa myös:

- veren maitohappotason nousua, mikä voi joskus harvoin johtaa maitohappoasidoosiin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Combivirin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Combivir sisältää

Vaikuttavat aineet ovat lamivudiini ja tsidovudiini.

Muut aineet ovat:

- *tabletin ydin*: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (gluteeniton), magnesiumstearaatti, kolloidinen piidioksidi
- *kalvopäällyste:* hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli 400 ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Combivir kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan koteloissa, jotka sisältävät läpipainopakkauksia tai purkin, jossa on lapsiturvallinen korkki. Molemmissa vaihtoehdoissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia. Ne ovat valkoisia tai melkein valkoisia, kapselin mallisia, jakouurteisia ja niissä on molemmilla puolella koodi GXFC3.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja	**Myyntiluvan haltija**
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna	ViiV Healthcare BV
ul. Grunwaldzka 189	Van Asch van Wijckstraat 55H
60-322 Poznan	3811 LP Amersfoort
Puola	Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.