

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin/Zidovudin "Teva" 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Tabletten kan deles i to lige store dele.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvide kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv, der er præget med "L/Z" på den ene side og "150/300" på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lamivudin/Zidovudin "Teva" er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af Human Immundefekt Virus (hiv) infektion (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Lamivudin/Zidovudin "Teva" kan tages med eller uden mad.

For optimal optagelse af dosis bør tabletterne synkes hele. Patienter med synkebesvær kan knuse tabletterne og opblande dem i lidt væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart efter (se pkt 5.2).

Voksne og unge, der vejer mindst 30 kg

den anbefalede orale dosis Lamivudin/Zidovudin "Teva" er 1 tablet 2 gange daglig.

Børn, der vejer mellem 21 kg og 30 kg

den anbefalede orale dosis Lamivudin/Zidovudin "Teva" er én halv tablet om morgenen og én hel tablet om aftenen.

Børn, der vejer mellem 14 kg og 21 kg

den anbefalede orale dosis Lamivudin/Zidovudin "Teva" er én halv tablet 2 gange daglig.

Doseringsanbefalingerne til børn mellem 14 kg og 30 kg er overvejende baseret på farmakokinetisk udregning, dog med understøttende data fra kliniske studier med de individuelle indholdsstoffer; lamivudin og zidovudin. Tæt monitorering er påkrævet hos disse børn, da der kan forekomme

farmakokinetisk overeksposering af zidovudin. Hvis der opstår gastrointestinal intolerance hos børn mellem 21 kg og 30 kg, kan der anvendes en alternativ doseringsanbefaling på én halv tablet 3 gange daglig i et forsøg på at forbedre tolerancen.

Lamivudin/Zidovudin "Teva" tabletter bør ikke anvendes til børn under 14 kg, da dosis ikke kan justeres hensigtsmæssigt til barnets vægt. Til disse børn skal lamivudin og zidovudin gives hver for sig i henhold til foreskrevne doseringsanbefalinger for disse lægemidler. Til disse patienter og til patienter, der ikke kan sluge en tablet, findes der en oral opløsning af både lamivudin og zidovudin.

Hvis det bliver nødvendigt at seponere eller reducere dosis af et af de aktive indholdsstoffer i Lamivudin/Zidovudin "Teva", findes lamivudin og zidovudin hver for sig som tabletter/kapsler og oral opløsning.

Nedsat nyrefunktion

Koncentrationen af lamivudin og zidovudin er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance (se pkt. 4.4). Da dosisjustering derfor kan være nødvendig, anbefales det, at lamivudin og zidovudin gives som særskilte præparater til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min). Lægen bør referere til den individuelle produktinformation, som foreligger for disse lægemidler.

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data fra patienter med cirrose tyder på, at der kan forekomme akkumulering af zidovudin hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af nedsat glucuronidering. Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt ved dysfunktion af leveren. Da dosisjustering af zidovudin imidlertid kan være nødvendig, anbefales det, at lamivudin og zidovudin gives som særskilte præparater til patienter med svært nedsat leverfunktion. Lægen bør referere til den individuelle produktinformation, som foreligger for disse lægemidler.

Dosisjustering hos patienter med hæmatologiske bivirkninger

Dosisjustering af zidovudin kan være nødvendig, hvis hæmoglobinniveauet falder under 9 g/dl eller 5,59 mmol/l, eller neutrofiltallet falder under $1,0 \times 10^9$ /l (se pkt. 4.3 og 4.4). Da dosisjustering ikke er mulig med Lamivudin/Zidovudin "Teva", bør der bruges særskilte præparater med zidovudin og lamivudin. Læger henvises til produktinformationen for disse lægemidler.

Dosering hos ældre:

Der foreligger ingen specifikke data. Dog tilrådes særlig forsigtighed i denne aldersgruppe på grund af aldersbetingede ændringer, såsom nedsat nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Zidovudin er kontraindiceret hos patienter med unormalt lavt neutrofiltal ($< 0,75 \times 10^9$ /l), eller unormalt lavt hæmoglobinniveau ($< 7,5$ g/dl eller 4,65 mmol/l). Lamivudin/Zidovudin "Teva" er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

De særlige advarsler og forsigtighedsregler, som er relevante for både lamivudin og zidovudin, er inkluderet under dette punkt. Der er ingen yderligere forsigtighedsregler eller advarsler relateret til Lamivudin/Zidovudin "Teva".

Det anbefales, at der anvendes særskilte præparater med zidovudin og lamivudin i tilfælde, hvor dosisjustering er påkrævet (se pkt. 4.2). Læger henvises i så fald til produktinformationen for disse lægemidler.

Samtidig anvendelse af stavudin og zidovudin frarådes (se pkt. 4.5).

Opportunistiske infektioner

Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Lamivudin/Zidovudin "Teva" eller anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Hæmatologiske bivirkninger

Anæmi, neutropeni og leukopeni (som regel sekundært til neutropeni) kan forventes at forekomme hos patienter, der behandles med zidovudin. Det ses hyppigere ved høje doser zidovudin (1200-1500 mg/dag) og hos patienter med dårlig knoglemarvsreserve forud for behandlingen, særligt ved fremskreden hiv-infektion. Hæmatologiske parametre bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3) hos patienter i behandling med Lamivudin/Zidovudin "Teva". Disse hæmatologiske påvirkninger observeres sædvanligvis først efter 4 til 6 ugers behandling. Hos patienter med fremskreden symptomatisk hiv-sygdom anbefales det generelt, at der tages blodprøver mindst hver anden uge i de første 3 måneder af behandlingen og derefter mindst en gang om måneden.

Hos patienter med hiv-infektion i tidligt stadium er hæmatologiske bivirkninger sjældne. Blodprøver kan derfor tages sjældnere afhængig af patientens almene tilstand, f.eks. med 1-3 måneders mellemrum.

Yderligere kan dosisjustering af zidovudin være nødvendig, hvis der opstår svær anæmi eller myelosuppression under behandling med Lamivudin/Zidovudin "Teva" eller hos patienter med forud eksisterende knoglemarvspåvirkning f.eks. hæmoglobin <9 g/dl (5,59 mmol/l) eller neutrofilital <1,0 x 10⁹/l (se pkt. 4.2). Da dosisjustering af Lamivudin/Zidovudin "Teva" ikke er mulig, bør der anvendes særskilte præparater med lamivudin og zidovudin. Læger henvises til produktinformationen for disse lægemidler.

Pancreatitis

Der er set sjældne tilfælde af pancreatitis hos patienter i behandling med lamivudin og zidovudin. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Lamivudin/Zidovudin "Teva" bør stoppes omgående, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund tyder på udvikling af pancreatitis.

Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose, sædvanligvis i forbindelse med hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af zidovudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter lette fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og abdominalsmerter), uspecifik utilpashed, appetitløshed, vægttab, respiratoriske symptomer (hurtigt åndedræt og/eller dybe indåndinger) eller neurologiske symptomer (herunder svaghed i bevægelserne).

Laktacidose har en høj dødelighed og kan være forbundet med pancreatitis, leversvigt eller nyresvigt.

Laktacidose opstod almindeligvis efter få eller nogle måneders behandling.

Behandling med zidovudin bør stoppes hvis der opstår symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk acidose/laktacidose, fremadskridende hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af zidovudin til patienter (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdomme og fedtinfiltration på leveren (herunder visse typer medicin og alkohol). Patienter med hepatitis C, som er i behandling med alfa interferon og ribavirin, kan være specielt udsatte.

Patienter, der er i risikogruppen, skal følges tæt.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske dysfunktioner er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er blevet kædet sammen med mitokondriel toksicitet. Incidensen og sværhedsgraden af lipoatrofi er relateret til kumulativ eksponering. Tab af fedt er mest tydeligt i ansigtet og på lemmer og balder og er muligvis ikke reversibelt, hvis der skiftes til en zidovudin-fri behandling. Patienter skal undersøges regelmæssigt for tegn på lipoatrofi under behandling med zidovudin og lægemidler, som indeholder zidovudin. Hvis der er mistanke om lipoatrofi, skal behandlingen skiftes til et andet regime.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i

forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Lever sygdom

Hvis lamivudin anvendes samtidigt til behandling af såvel hiv som hepatitis B-virus (HBV), kan der findes yderligere information i produktresuméet for lamivudin 100 mg vedrørende behandling af hepatitis B med lamivudin.

Sikkerhed og effekt af zidovudin er ikke undersøgt for patienter med alvorlige lever sygdomme.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiviral kombinationsbehandling har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til produktinformationer for disse lægemidler.

Hvis behandling med Lamivudin/Zidovudin "Teva" afbrydes hos patienter inficeret med HBV, bør såvel leverfunktion som markører for HBV replikationen monitoreres periodisk i fire måneder, da seponering af lamivudin kan medføre akut forværring af hepatitis.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres ifølge standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i lever sygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

Hiv-patienter med hepatitis C

På grund af en øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.5).

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Lamivudin/Zidovudin "Teva" må ikke tages sammen med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

Lamivudin må ikke tages samtidig med cladribin (se pkt. 4.5).

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Lamivudin/Zidovudin "Teva", kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Lamivudin/Zidovudin "Teva" med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos <1 % af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Lamivudin/Zidovudin "Teva", bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis der opstår ny eller forværret neutropeni eller anæmi, er en dosisjustering af lamivudin indiceret, i

henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Lamivudin/Zidovudin "Teva". Der bør ophøres med Lamivudin/Zidovudin "Teva" og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Hjælpesoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lamivudin/Zidovudin Teva" indeholder lamivudin og zidovudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for Lamivudin/Zidovudin Teva". Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk signifikante interaktioner mellem lamivudin og zidovudin.

Zidovudin metaboliseres primært via UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymet. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere kan ændre eksponeringen over for zidovudin. Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT'er). Samtidig administration af lamivudin og hæmmere af organisk kation transportører eller nefrotoksiske lægemidler kan muligvis øge eksponeringen over for lamivudin.

Lamivudin og zidovudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P₄₅₀-enzymet (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og de hverken hæmmer eller inducerer dette enzymesystem. Der er derfor ringe risiko for interaktioner med antiretrovirale proteaseinhibitorer, non-nukleosider og andre lægemidler, som metaboliseres af væsentlige P₄₅₀-enzymet.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Listen nedenfor bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
Didanosin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Didanosin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Stavudin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Samtidig anvendelse frarådes.
Stavudin / zidovudin	<i>In vitro</i> antagonisme af anti-hiv-aktivitet mellem stavudin og zidovudin kan resultere i nedsat virkning af begge lægemidler.	
LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER		
Atovaquon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke.
Atovaquon / zidovudin (750 mg 2 gange daglig med mad / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 33 % Atovaquon: AUC ↔	
Clarithromycin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Administration af Lamivudin/Zidovudin Teva og clarithromycin skal ske med mindst 2 timers interval.
Clarithromycin / zidovudin (500 mg 2 gange daglig / 100 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↓12 %	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / lamivudin (160 mg / 800 mg én gang daglig i 5 dage / 300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hæmning af organisk kation transportører)	Dosisjustering ikke nødvendig for Lamivudin/Zidovudin Teva, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Når samtidig behandling med sulfa/trim er påkrævet, bør patienten monitoreres klinisk.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
LÆGEMIDLER MOD SVAMPEINFEKTIONER		
Fluconazol / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Fluconazol / zidovudin (400 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 74 % (Hæmning af UGT)	
ANTIMYKOTIKA		
Rifampicin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Rifampicin / zidovudin (600 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↓ 48 % (Induktion af UGT)	
ANTIKNVULSIVA		
Phenobarbital / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Phenobarbital / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakonzentration af zidovudin på grund af induktion af UGT.	
Phenytoin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	

Phenytoin / zidovudin	Phenytoin: AUC ↑↓	Monitorer phenytoinkoncentrationen.
Valproinsyre / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Valproinsyre / zidovudin (250 mg eller 500 mg 3 gange daglig / 100 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 80 % (Hæmning af UGT)	
ANTIISTAMINER (HISTAMIN H₁-RECEPTORANTAGONISTER)		
Ranitidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ranitidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Cimetidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineres kun delvist via det renale organiske kation transportsystem.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Cimetidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
CYTOTOKSISKE LÆGEMIDLER		
Cladribin/Lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Methadon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Methadon / zidovudin (30-90 mg én gang daglig / 200 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↑ 43 % Methadon: AUC ↔	
		Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Re-titrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde.
URIKOSURISKE LÆGEMIDLER		
Probenecid / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Probenecid / zidovudin (500 mg 4 gange daglig / 2 mg/kg 3 gange daglig)	Zidovudin AUC ↑ 106 % (Hæmning af UGT)	
ANDRE		

Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Lamivudin/Zidovudin Teva sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol og maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
--	--	---

Forkortelser: ↑ = Stigning; ↓ = Fald; ↔ = Ingen signifikant ændring; AUC = Arealet under kurven koncentration versus tid; C_{max} = Maksimalt observeret koncentration; CL/F = Tilsyneladende oral clearance.

Der er rapporteret om eksacerbation af anæmi forårsaget af ribavirin, når zidovudin anvendes i et regime til behandling af hiv. Mekanismen bag dette er ukendt. På grund af øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.4).

I allerede eksisterende ART-regimer bør det overvejes at udskifte zidovudin. Dette er særligt vigtigt hos patienter, der tidligere har fået anæmi på grund af zidovudin.

Samtidig behandling, specielt akut behandling, med potentielt nefrotoksiske eller myelosuppressive lægemidler (f.eks. systemisk pentamidin, dapson, pyrimethamin, sulfa/trim, amphotericin B, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin og doxorubicin) kan også øge risikoen for bivirkninger af zidovudin. Såfremt samtidig behandling med Lamivudin/Zidovudin Teva og et af disse lægemidler er nødvendig, bør der udvises ekstra omhu med monitorering af nyrefunktion og hæmatologiske parametre, og om nødvendigt bør dosis af ét eller flere af lægemidlerne reduceres. Begrænsede data fra kliniske studier tyder ikke på en signifikant øget risiko for bivirkninger af zidovudin med sulfa/trim (se oplysningerne ovenfor om interaktioner mellem lamivudin og sulfa/trim), pentamidin som inhalation, pyrimethamin og profylaktiske doser af aciclovir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Overordnet skal data fra dyreforsøg såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte. Anvendelse af zidovudin hos gravide har, som det er nu, vist, at efterfølgende behandling af nyfødte spædbørn nedsætter hyppigheden af maternal-føtal transmission af hiv. En stor datamængde fra gravide, der har fået lamivudin eller zidovudin indikerer ingen tegn på malformationer (mere end 3.000 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester for hvert af de to indholdsstoffer, hvoraf mere end 2.000 graviditeter involverede eksponering over for både lamivudin og zidovudin). Ud fra den begrænsede datamængde forventes ingen malformativ risiko i mennesker.

De aktive indholdsstoffer i Lamivudin/Zidovudin Teva kan eventuelt hæmme cellulær DNA-replikation og zidovudin er vist at være carcinogent transplacentalt i ét dyrestudie (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, såsom Lamivudin/Zidovudin Teva, bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion: Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Både lamivudin og zidovudin udskilles i mælk i mængder svarende til koncentrationerne målt i serum.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammende børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder gradvist til et ikke-detekterbart niveau, når det ammende barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af lamivudin hos spædbørn under 3 måneder.

Efter administration af 200 mg zidovudin som enkeltdosis til hiv-smittede kvinder var den gennemsnitlige zidovudin-koncentration den samme i mælk og serum.

For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-inficerede mødre under ingen omstændigheder ammer deres spædbørn.

Fertilitet

Dyreforsøg i han- og hunrotter har vist, at hverken zidovudin eller lamivudin påvirker fertiliteten. Der foreligger ingen data om påvirkning af fertiliteten hos kvinder. Hos mænd er zidovudin vist hverken at påvirke spermamængde, morfologi eller motilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret bivirkninger under behandling af hiv-sygdom med lamivudin og zidovudin hver for sig eller i kombination. For mange hændelser er det uklart, om de skyldes lamivudin, zidovudin, den vide udstrækning af lægemidlet, der bruges ved behandling af hiv-sygdom, eller er et resultat af den underliggende sygdomsproces.

Da Lamivudin/Zidovudin "Teva" indeholder lamivudin og zidovudin, kan typen og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med hvert af stofferne forventes. Der er ingen tegn på additiv toksicitet som følge af samtidig administration af de 2 stoffer.

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose, undertiden fatal, sædvanligvis i forbindelse med svær hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af zidovudin (se pkt. 4.4).

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er mest tydeligt i ansigtet, på lemmer og på balder. Patienter, der behandles med Lamivudin/Zidovudin Teva, skal jævnligt undersøges og udspørges for tegn på lipoatrofi. Hvis der ses udvikling af lipoatrofi, bør behandlingen med Lamivudin/Zidovudin Teva ikke fortsættes (se pkt. 4.4).

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid

til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Lamivudin:

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasse og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni

Meget sjælden: ren erythrocyt aplasi.

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Laktacidose

Nervesystemet

Almindelig: hovedpine, søvnløshed

Meget sjælden: perifer neuropati (eller paræstesi).

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: hoste, symptomer fra næsen.

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: kvalme, opkastning, mavesmerter eller -kramper, diarré

Sjældnen: pancreatitis, stigning i serum amylase.

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: midlertidige stigninger af leverenzymmer (ASAT, ALAT)

Sjælden: hepatitis.

Hud og subkutane væv

Almindelig: udslæt, hårtab.

Sjælden: Angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: artralgi, muskelforstyrrelser

Sjælden: rabdomyolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: træthed, utilpashed, feber.

Zidovudin

Bivirkningsprofilen synes ens hos voksne og unge. De alvorligste bivirkninger inkluderer anæmi (som kan kræve transfusion), neutropeni og leukopeni. Disse optræder hyppigere ved høj dosering (1200- 1500 mg/dag) og hos patienter med fremskreden hiv-sygdom (specielt ved ringe knoglemarvsreserve forud for behandlingen) og især hos patienter med CD4-celletal under 100/mm (se pkt. 4.4).

Forekomsten af neutropeni var ligeledes øget hos de patienter, hvis neutrofilantal, hæmoglobinniveau og serum-vitamin B₁₂-niveau var lavt ved starten af behandlingen med zidovudin.

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasse og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Blod og lymfesystem

Almindelige: anæmi, neutropeni og leukopeni

Ikke almindelige: trombocytopeni og pancytopeni (med knoglemarvshypoplasi)

Sjældne: erythroblastopeni

Meget sjælden: aplastisk anæmi.

Metabolisme og ernæring

Sjælden: laktacidose uden samtidig hypoxæmi, anoreksi.

Psykiske forstyrrelser

Sjælden: angst og depression.

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Almindelig: svimmelhed

Sjælden: søvnløshed, paræstesi, somnolens, mental sløring, krampeanfald.

Hjerte

Sjælden: kardiomyopati.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: dyspnø

Sjælden: hoste.

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme

Almindelig: opkastning, mavesmerter og diarré

Ikke almindelig: flatulens

Sjælden: pigmentering af mundslimhinden, smagsforstyrrelser og dyspepsi, pancreatitis.

Lever og galdeveje

Almindelig: midlertidige stigninger af leverenzymer og bilirubin

Sjælden: leverændringer som f.eks. svær hepatomegali med fedtinfiltration.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: udslæt og pruritus

Sjælden: pigmentering af hud og negle, urticaria og svedtendens.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: myalgi

Ikke almindelig: myopati.

Nyrer og urinveje

Sjælden: hyppig vandladning.

Det reproduktive system og mammae

Sjælden: gynaecomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: utilpashed

Ikke almindelig: feber, generaliserede smerter og asteni

Sjælden: kulderystelser, brystsmerter og influenzalignende symptomer.

De tilgængelige data fra såvel placebokontrollerede som åbne undersøgelser tyder på, at forekomsten af kvalme og andre hyppigt rapporterede kliniske bivirkninger aftager konsistent med tiden i de første få uger af behandlingen med zidovudin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering med Lamivudin/Zidovudin "Teva". Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer efter akut overdosering med zidovudin eller lamivudin udover dem, der er nævnt under bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt. Hæmodialyse og peritonealdialyse synes at have begrænset effekt på udskillelsen af zidovudin, men øger udskillelsen af glucuronidmetabolitten. Læger henvises til produktinformationen for lamivudin og zidovudin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR01.

Lamivudin og zidovudin er nukleosidanaloge stoffer, der er aktive mod hiv. Derudover har lamivudin en aktivitet overfor hepatitis B-virus (HBV). Begge lægemidler metaboliseres intracellulært til deres aktive dele, henholdsvis lamivudin 5'-triphosphat (TF) og zidovudin 5'-triphosphat. Den primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i virus revers transskriptionen. Lamivudin-TF og zidovudin-TF har en selektiv hæmmende effekt overfor hiv-1- og hiv-2-replikationen *in vitro*; lamivudin er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin og nevirapin). Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved zidovudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: didanosin og interferon-alfa).

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og i hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin, og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået.

In vitro-data tyder på, at på trods af fremkomsten af M184V har lamivudin stadig antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner. Behandling med andre nukleosidanaloge revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) vil

under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Krydsresistens overført af M184V RT er begrænset indenfor klassen af nucleosidinhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antivirale aktivitet overfor lamivudin-resistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet overfor lamivudin-resistent hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT mutanten udviser et mindre end 4 gange fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængig af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoxicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt og monocyt-makrofage cellelinjer og over for forskellige celleforstadier i knoglemarven *in vitro*. Resistens overfor thymidin analoger (som zidovudin tilhører) er velkarakteriseret og kan henføres til den trinvis akkumulering af op til seks specifikke mutationer i hiv-revers transkriptase codon 41, 67, 70, 210, 215 og 219. Vira kræver fænotypisk resistens over for thymidin analoger gennem kombination af mutationer ved codon 41 og 215 eller ved akkumulering af mindst 4 af de 6 mutationer. Disse thymidin analog mutationer forårsager alene ikke høj krydsresistens overfor de andre nucleosider. Dette tillader efterfølgende brug af andre godkendte revers-transkriptase inhibitorer.

To typer af flerstof resistens mutationer, den første karakteriseret ved mutationer i hiv-revers transkriptase ved codon 62, 75, 77, 116 og 151 og den anden omfatter en T69S mutation samt en indsætning af 6-base par ved den samme position, hvilket resulterer i en fænotypisk resistens over for AZT såvel som andre godkendte NRTI'er. Enhver af disse to typer af multinucleosid resistens mutationer begrænser i svær grad de fremtidige terapeutiske muligheder.

Klinisk erfaring

Kliniske undersøgelser har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virus byrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske end-point-data indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risici for forværring af sygdommen og dødeligheden.

Lamivudin og zidovudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI'er) eller fra andre grupper (PI'er, non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer).

Flerstof antiretroviralbehandling, hvor lamivudin er indeholdt, har vist sig at være effektiv hos antiretroviral-naïve patienter såvel som hos patienter, der er smittet med virus, der indeholder M184Vmutationer.

Kliniske forsøg har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinker fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos personer, som ikke før har været i antiretroviral behandling. Hos personer, der får lamivudin og zidovudin med eller uden tillæg af samtidig antiretroviral behandling, og som allerede har virus med M184V-mutationer, ses der senere fremkomst af mutationer, der medfører resistens over for zidovudin og stavudin (Thymidine Analogue Mutations: TAMs).

Forholdet mellem *in vitro*-følsomheden af hiv over for lamivudin og det kliniske respons af behandling, hvor lamivudin er indeholdt, undersøges forsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg en gang daglig har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV-infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for lamivudin 100 mg). Til behandling af hiv-infektion er det dog vist, at kun doser på 300 mg lamivudin (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) daglig, er virkningsfuldt.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lamivudin og zidovudin absorberes godt fra mave-tarm-kanalen. Den orale biotilgængelighed af lamivudin hos voksne er normalt 80-85 % og af zidovudin 60-70 %.

En bioækvivalensundersøgelse sammenlignede lamivudin/zidovudin med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg tabletter givet sammen. Desuden blev indvirkningen af mad på hastigheden og omfanget af absorption undersøgt. Lamivudin/zidovudin viste sig at være bioækvivalent med lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg givet som særskilte tabletter, når det blev givet til fastende individer.

Efter administration af en enkelt dosis lamivudin/zidovudin til raske frivillige var de gennemsnitlige (CV C_{max} -værdier for lamivudin og zidovudin henholdsvis 1,6 µg/ml (32 %) og 2,0 µg/ml (40 %). De tilsvarende værdier for AUC var 6,1 µg.h/ml (20 %) og 2,4 µg.h/ml (29 %). De gennemsnitlige t_{max} -værdier (intervaller) var for lamivudin 0,75 (0,50-2,00) timer og for zidovudin 0,50 (0,25-2,00) timer. Omfanget af absorptionen af lamivudin og zidovudin (AUC_{∞}) og den estimerede halveringstid efter indtagelse af lamivudin/zidovudin sammen med mad var den samme som for fastende individer, skønt absorptionshastighederne (C_{max} , t_{max}) var nedsat. Ud fra disse data kan lamivudin/zidovudin gives med og uden mad.

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysisk-kemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten, og at hele mængden indtages straks.

Distribution

I undersøgelser med intravenøst administreret lamivudin og zidovudin var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen 1,3 henholdsvis 1,6 l/kg. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til det væsentligste plasmaprotein albumin (<36 % til serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbinding er 34 % til 38 %. Interaktioner, der involverer fortrængning af bindingssted, forventes ikke med Lamivudin/Zidovudin "Teva".

Data viser, at lamivudin og zidovudin penetrerer centralnervesystemet (CNS) og når ud i cerebrospinalvæsken (CSF). 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudin- og zidovudinkoncentrationerne i CSF og plasma ca. 0,12 henholdsvis ca. 0,5. Det sande omfang af penetrationen af lamivudin til CNS og sammenhængen med klinisk effekt kendes ikke.

Metabolisme

Metabolisme af lamivudin er en mindre eliminationsvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske lægemiddelinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmabinding.

5'-glucuronidet af zidovudin er hovedmetabolitten i både plasma og urin, og udgør ca. 50-80 % af den indgivne dosis, som elimineres ved renal ekskretion. 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) er identificeret som en metabolit af zidovudin efter intravenøs administration.

Elimination

Den observerede elimineringshalveringstid af lamivudin er 18 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via organisk kation transportsystemet. Undersøgelser af patienter med nedsat nyrefunktion

viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Til patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/minut er dosisreduktion påkrævet (se pkt. 4.2).

I undersøgelser med intravenøst administreret zidovudin var den terminale middel plasmahalveringstid 1,1 time, og den gennemsnitlige systemiske clearance var 1,6 l/time/kg. Den renale clearance af zidovudin er estimeret til 0,34 l/time/kg, hvilket tyder på glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion i nyrerne. Koncentrationen af zidovudin er øget hos patienter med fremskreden nyresvigt.

Farmakokinetik hos børn

Hos børn over 5-6 måneder ligner zidovudins farmakokinetik de forhold, der ses hos voksne. Zidovudin absorberes godt fra tarmen, og ved alle undersøgte doser undersøgt hos børn og voksne var biotilgængeligheden 60-74 % med en middelværdi på 65 %. C_{ssmax} -niveauet var 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) efter en dosis på 120 mg zidovudin (i opløsning) pr. m^2 legemsoverflade, og 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) ved en dosis på 180 mg/ m^2 legemsoverflade. Doseringer til børn på 180 mg/ m^2 4 gange daglig giver samme systemiske eksponering (24 timers AUC: 40,0 timer μM eller 10,7 timer $\mu g/ml$) som doser på 200 mg 6 gange daglig til voksne (40,7 timer μM eller 10,9 timer $\mu g/ml$).

Hos 6 hiv-inficerede børn i alderen 2 til 13 år blev zidovudins plasmafarmakokinetik evalueret efter indgivelse af 120 mg/ m^2 zidovudin 3 gange daglig og igen efter skift til 180 mg/ m^2 2 gange daglig. Systemisk eksponering (daglig AUC og C_{max}) i plasma fra den 2 gange daglige dosering synes at være ækvivalent med samme totale daglige dosering fordelt på 3 doser [Bergshoeff, 2004].

Generelt er lamivudins farmakokinetik ens hos pædiatriske patienter og voksne. Den absolutte biotilgængelighed (ca. 55-65 %) er dog reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Desuden er værdierne for systemisk clearance højere for yngre pædiatriske patienter, men faldende med alderen, indtil de nærmer sig værdierne hos voksne ved 12-års alderen. På grund af disse forskelle er den anbefalede dosis af lamivudin til børn (over 3 måneder og med en vægt på mindre end 30 kg) 4 mg/kg to gange daglig. Denne dosis vil medføre en gennemsnitlig AUC₀₋₁₂ i intervallet fra ca. 3800 til 5300 ng.h/ml. Seneste fund tyder på, at eksponeringen hos børn under 6 år er reduceret med ca. 30 % sammenlignet med andre aldersgrupper. Yderligere data afventes. Tilgængelige data indikerer ikke, at lamivudin er mindre effektiv hos denne aldersgruppe.

Farmakokinetik hos gravide

Farmakokinetikken af lamivudin og zidovudin ændres ikke under graviditet.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

De klinisk relevante virkninger for lamivudin og zidovudin i kombination er anæmi, neutropeni og leukopeni.

Mutagenitet og karcinogenicitet

Hverken lamivudin eller zidovudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro* test med celler fra pattedyr, såsom i lymfetesten udført på mus.

Lamivudin har ikke vist nogen genotoksisk aktivitet i *in vivo*-forsøg ved doser, der medførte plasmakoncentrationer op til 40-50 gange højere end de kliniske plasmakoncentrationer. Zidovudin viste clastogen effekt i et mikronukleus-forsøg hos mus efter gentagen oral dosering. Lymfocytter i perifert blod fra patienter med erhvervet immundefektsyndrom (aids) i behandling med zidovudin har ligeledes vist højere hyppighed af kromosombrud.

En pilotundersøgelse har vist, at zidovudin findes i leukocyt-nuklear dna hos voksne, herunder hos gravide, i behandling med zidovudin for hiv-1-infektion eller som forebyggelse af smitte fra mor til barn. Zidovudin fandtes også i dna fra leukocytter i navlestrengen hos børn af mødre behandlet med

zidovudin. En transplacental genotoksicitetsundersøgelse udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosidanalogt dna i multiple føtale organer og udviste også tegn på kortere telomere, end dem der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Den potentielle karcinogenicitet af en kombination af lamivudin og zidovudin er ikke undersøgt.

I langtidskarcinogenicitetsundersøgelser hos rotter og mus efter oral administration viste lamivudin intet karcinogent potentiale.

Der blev observeret sent forekommende tumorer i vaginalt epitel hos mus og rotter i orale karcinogenicitetsundersøgelser med zidovudin. En efterfølgende intravaginal karcinogenicitetsundersøgelse bekræftede hypotesen, at de vaginale tumorer var resultatet af længerevarende lokal eksponering af det vaginale gnavepitel med høje koncentrationer af uomdannet zidovudin i urin. Der blev ikke observeret andre zidovudinrelaterede tumorer hos begge køn af begge arter.

Derudover er der gennemført to transplacentale karcinogenicitetsundersøgelser hos mus. I en undersøgelse, gennemført af US National Cancer Institute, blev zidovudin givet i maksimalt tolererede doser til drægtige mus fra 12. til 18. gestationsdag. Et år efter fødslen var der en øget forekomst af tumorer i lunger, lever og hunlige reproduktionsorganer hos afkommet, som var udsat for de højeste doseringsniveauer (420 mg/kg kropsvægt ved termin).

I en anden undersøgelse blev der givet zidovudin i doser op til 40 mg/kg i 24 måneder til mus, hvor eksponeringen startede prænalt på 10. gestationsdag. De behandlingsrelaterede resultater begrænsede sig til sent forekommende tumorer i vaginalt epitel. Såvel incidensen som tidspunktet for fremkomsten svarede til fundene i den orale standard karcinogenicitetsundersøgelse. Den anden undersøgelse frembragte således ingen tegn på, at zidovudin optræder som transplacental karcinogen.

Det konkluderes, at mens den øgede forekomst af tumorer i den første transplacentale karcinogenicitetsundersøgelse repræsenterer en hypotetisk risiko, bør dette afvejes mod den beviste terapeutiske fordel.

Så længe den kliniske relevans af disse fund er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser har lamivudin vist tegn på at forårsage en øget forekomst af tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lave systemiske koncentrationer sammenlignet med dem, der opnås hos mennesker, men ikke hos rotter selv ved meget høje systemiske koncentrationer. Zidovudin havde en lignende effekt hos begge arter, men kun ved meget høje systemiske koncentrationer. Lamivudin var ikke teratogent i dyreforsøg. Zidovudin resulterede i en øget forekomst af misdannelser, når det blev givet til rotter under organogenesen i doser, som var toksiske for moderdyrene, men der blev ikke observeret tegn på føtale afvigelser ved lavere doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Natriumstearyl fumarat

Filmovertræk

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Polysorbat 80
Macrogel 400
Titandioxid E171

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning:
OPA7Alu/PVC aluminiumblisterpakninger

Beholder:

Hvide uigennemsigtige high density polyethylene (HDPE)-beholdere med hvide uigennemsigtige børnesikrede låg af polyethylen og med aluminium forsegling.

Begge typer pakninger indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/663/001
EU/1/10/663/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 2. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> .

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
80 Mogilska St.
31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg fillovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukket tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/663/001
EU/1/10/663/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lamivudin/Zidovudin Teva

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ BLISTERKORT ELLER
BLISTERSTRIPS**

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/663/001
EU/1/10/663/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lamivudin/Zidovudin Teva

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/663/001
EU/1/10/663/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

Lamivudin/zidovudin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Lamivudin/Zidovudin Teva til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin/Zidovudin Teva
3. Sådan skal du tage Lamivudin/Zidovudin Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lamivudin/Zidovudin Teva bruges til behandling af hiv-infektion (humant immundefektvirus) hos voksne og børn.

Lamivudin/Zidovudin Teva indeholder to aktive stoffer, der bruges til at behandle hiv-infektioner: lamivudin og zidovudin. Begge disse aktive stoffer tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Lamivudin/Zidovudin Teva helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændigt, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Lamivudin/Zidovudin Teva øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Lamivudin/Zidovudin Teva. Din læge vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin/Zidovudin Teva

Tag ikke Lamivudin/Zidovudin Teva

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for lamivudin eller zidovudin eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6).
- hvis du har et meget lavt antal røde blodceller (anæmi) eller et meget lavt antal hvide blodceller (neutropeni).

Fortæl det til lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Lamivudin/Zidovudin Teva

Nogle patienter, der tager Lamivudin/Zidovudin Teva eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- Hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Lamivudin/Zidovudin Teva uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen).
- hvis du har en nyresygdom.
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde).

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Din læge vil vurdere, om de aktive stoffer er velegnede til dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. Se pkt. 4 for yderligere oplysninger.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Lamivudin/Zidovudin Teva.

Læs oplysningerne 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under pkt. 4 i denne indlægsseddel.

Beskyt andre mennesker

Hiv-smitte spredes ved seksuel kontakt med en person, der har sygdommen, eller via smittet blod (fx ved at dele kanyler med andre). Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi.

Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

Brug af anden medicin sammen med Lamivudin/Zidovudin Teva

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, planlægger at bruge eller har brugt det for nylig.

Husk at fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Lamivudin/Zidovudin Teva.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Lamivudin/Zidovudin Teva

- anden medicin, der indeholder lamivudin, til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**
- emtricitabin, mod **hiv-infektion**.
- stavudin og zalcitabin, mod **hiv-infektioner**
- ribavirin eller ganciclovir-injektioner, mod **virusinfektioner**
- høje doser af **sulfamethoxazol/trimethoprim**, mod **bakterieinfektioner**.
- Cladribin (mod **hårceleleukæmi**).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan øge risikoen for at få bivirkninger eller gøre bivirkningerne værre.

Disse omfatter:

- natriumvalproat mod **epilepsi**.
- interferon mod **virusinfektioner**.
- pyrimethamin mod **malaria** eller andre parasitære infektioner.
- dapson til forebyggelse af **lungebetændelse** og behandling af hudinfektioner.
- fluconazol og flucytosin mod **svampeinfektioner** som **candida**.
- pentamidin og atovaquon mod parasitinfektioner som *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (ofte omtalt som **PCP**).
- amphotericin eller sulfamethoxazol/trimethoprim mod **svampe- og bakterieinfektioner**.

- probenecid, mod **urinsur gigt** (podagra) og lignende tilstande, og som gives sammen med antibiotika for at øge virkningen.
- **methadon** som **erstatning for heroin**.
- vincristin, vinblastin og doxorubicin til behandling af **kræft**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Lamivudin/Zidovudin Teva og omvendt

Disse omfatter:

- **clarithromycin**, et antibiotikum.

Hvis du tager clarithromycin, skal der gå mindst to timer, fra du har taget Lamivudin/Zidovudin Teva, til du tager clarithromycin.

- **phenytoin** mod **epilepsi**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager phenytoin. Lægen vil eventuelt holde ekstra øje med dig under behandlingen med Lamivudin/Zidovudin Teva.

- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder **sorbitol eller andre sukkeralkoholer** (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lamivudin/Zidovudin Teva og lignende medicin kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Lamivudin/Zidovudin Teva under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Kvinder, som er hiv-positive, må ikke amme deres børn, fordi hiv-infektionen kan overføres til barnet med mælken.

Indholdsstofferne i Lamivudin/Zidovudin Teva kan også udskilles i små mængder i mælken.

Hvis du ammer eller planlægger at amme:

Kontakt straks lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lamivudin/Zidovudin Teva kan medføre svimmelhed og andre bivirkninger, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Kør ikke bil, og betjen ikke maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Lamivudin/Zidovudin Teva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Lamivudin/Zidovudin Teva

Tag altid Lamivudin/Zidovudin Teva nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tabletterne skal synkes hele med vand. Lamivudin/Zidovudin Teva kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Lamivudin/Zidovudin Teva hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Lamivudin/Zidovudin Teva uden at tale med lægen først.

Den anbefalede dosis er

Voksne og unge, der vejer mindst 30 kg

Den sædvanlige dosis af Lamivudin/Zidovudin Teva er 1 tablet 2 gange daglig.

Tabletterne skal tages regelmæssigt med ca. 12 timers mellemrum.

Børn, der vejer mellem 21 kg og 30 kg

Den sædvanlige startdosis af Lamivudin/Zidovudin Teva er en halv ($\frac{1}{2}$) tablet om morgenen og en hel tablet om aftenen.

Børn, der vejer mellem 14 kg og 21 kg

Den sædvanlige startdosis er en halv ($\frac{1}{2}$) tablet om morgenen og en halv ($\frac{1}{2}$) tablet om aftenen.

Børn, der vejer under 14 kg, skal have lamivudin og zidovudin (de aktive stoffer i Lamivudin/Zidovudin Teva) som to separate lægemidler.

Hvis du har taget for mange Lamivudin/Zidovudin Teva

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Lamivudin/Zidovudin Teva, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Lamivudin/Zidovudin Teva

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Lamivudin/Zidovudin Teva kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med Lamivudin/Zidovudin Teva resulterer ofte i tab af fedt på benene og armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt, når behandlingen med zidovudin stoppes. Lægen vil undersøge dig for tegn på lipoatrofi. Fortæl det til lægen, hvis du oplever, at du mister fedt på benene eller armene eller i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Lamivudin/Zidovudin Teva stoppes og din hiv-behandling ændres.

Når du bliver behandlet mod hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Lamivudin/Zidovudin Teva eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Ud over bivirkninger ved Lamivudin/Zidovudin Teva nævnt nedenfor, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

Meget almindelige bivirkninger

Det sker hos **flere end 1 ud af 10** patienter:

- hovedpine
- kvalme

Almindelige bivirkninger

Det sker hos **op til 1 ud af 10** patienter:

- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- appetitløshed
- svimmelhed
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- søvnproblemer (*insomni*).
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab (*alopeci*)

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni eller leukopeni*)
- øget niveau af leverenzymmer
- øget niveau af *bilirubin* (stof, der dannes i leveren) i blodet, hvilket kan medføre gulfarvning af huden

Ikke almindelige bivirkninger

Det sker hos **op til 1 ud af 100** patienter:

- åndenød
- luft i tarmene (*flatulens*)
- hudkløe
- muskelsvækkelse

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i dine blodprøver:

- nedsat antal af de blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*) eller af alle typer blodceller (*pancytopeni*).

Sjældne bivirkninger

Det sker hos **op til 1 ud af 1.000** patienter:

- alvorlige allergiske reaktioner, med hævelser i ansigt, tungen eller svælget, som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- leversygdom som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*)
- laktacidose (for meget mælkesyre i blodet; se næste afsnit 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv')
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- brystsmerter, sygdom i hjertemuskulaturen (*kardiomyopati*)
- kramper
- nedtrykthed eller angst, nedsat koncentrationsevne, dødsghed
- forstoppelse, ændringer i smagssansen
- farveforandringer i negle, hud og i munden
- influenzalignende symptomer – kulderystelser og øget svedtendens
- snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben
- nedbrydning af muskelvæv
- følelsesløshed
- hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd

Sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- Stigning i mængden af et enzym, der kaldes amylase
- Manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

Meget sjældne bivirkninger

Det sker hos **op til 1 ud af 10.000** patienter:

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- Manglende dannelse af nye røde eller hvide blodceller i knoglemarven (*aplastisk anæmi*)

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Lamivudin/Zidovudin Teva kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Gamle infektioner kan blusse op igen

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Lamivudin/Zidovudin Teva:

Kontakt straks lægen. Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

Laktacidose er en sjælden, men alvorlig bivirkning

Nogle patienter, der tager Lamivudin/Zidovudin Teva, får en sygdom, der kaldes laktacidose, samt forstørret lever.

Laktacidose skyldes en ophobning af mælkesyre i kroppen. Det er en sjælden bivirkning. Hvis det indtræder, sker det oftest efter et par måneders behandling. Tilstanden kan være livstruende og forårsage organsvigt. Du har større risiko for at få laktacidose, hvis du har en leversygdom eller er svært overvægtig, særligt hvis du er kvinde.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- Dyb, hurtig, besværet vejtrækning
- Døsighed
- Følelsesløshed eller svækkelse i arme og ben
- Kvalme, opkastning
- Mavesmerter.

Lægen vil holde øje med, om du får symptomer på laktacidose under behandlingen. Hvis du får et eller flere af ovennævnte symptomer eller andre symptomer, der bekymrer dig:

Kontakt lægen så hurtigt som muligt.

Du kan få knogleproblemer

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid.
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider.
- hvis du drikker alkohol.
- hvis dit immunsystem er meget svækket.
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- Stive led.
- Smerter (særligt i hofterne, knæene eller skuldrene).
- Bevægelsesbesvær

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

Kontakt lægen.

Andre bivirkninger, der kan ses i blodprøver

Kombinationsbehandling mod hiv kan også forårsage:

- øget mængde af mælkesyre i blodet, der i sjældne tilfælde kan medføre laktacidose.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Lamivudin/Zidovudin Teva efter den udløbsdato, der står på beholderen eller pakningen og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Lamivudin/Zidovudin Teva indeholder:

- De aktive stoffer er lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg.
- De øvrige indholdsstoffer er:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (type A), natriumstearylformurat.
Filmovertræk: hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, polysorbat 80, macrogol 400, titandioxid E171.

Lamivudin/Zidovudin Tevas udseende og pakningsstørrelser

Hvid, kapselformet, bikonveks filmovertrukket tablet med delekærv med "L/Z" præget på den ene side og "150/300" på den anden.

Tabletten kan brækkes over.

Lamivudin/Zidovudin Teva findes i aluminiumblister eller HDPE-beholdere indeholdende 60 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstiller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Eller:
Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Eller:

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
80 Mogilska St.
31-546 Krakow
Polen

Eller:
Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Lamivudin/Zidovudin Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere information om Lamivudin/Zidovudin Teva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.>