

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen jakouurrettu tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”L/Z” ja vastakkaiselle puolelle ”150/300”.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lamivudine/Zidovudine Teva 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.

Lamivudine/Zidovudine Teva voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin 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 puoli kiinteää ruokaa tai nestettä, joka kaikki tulee ottaa välittömästi (ks. kohta 5.2).

Aikuiset ja yli 30 kg painavat nuoret: suositeltu annos on yksi Lamivudine/Zidovudine Teva -tabletti kahdesti vuorokaudessa.

21 – 30 kg painavat lapset: suositeltu suun kautta otettava Lamivudine/Zidovudine Teva -annos on puoli tablettia aamulla ja kokonainen tabletti illalla.

14 – 21 kg painavat lapset: suositeltu suun kautta otettava Lamivudine/Zidovudine Teva -annos on puoli tablettia kahdesti vuorokaudessa.

Annostusohje 14–30 kg painaville lapsille perustuu pääasiassa farmakokineettiseen mallintamiseen ja sitä tukee valmisteiden 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.

Lamivudine/Zidovudine Teva -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 annossuosituksen mukaisesti. Näille potilaille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on olemassa lamivudiini- ja tsidovudiini-oraaliliuokset.

Tilanteissa, joissa jommankumman Lamivudine/Zidovudine Tevan vaikuttavan aineen käyttö on lopetettava tai annosta on 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. Koska annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, suositellaan, että potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 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 toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Koska tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla aiheellista, suositellaan, että vakavasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille määrätään lamivudiinia ja tsidovudiinia erillisinä valmisteina, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen potilailla, jotka saavat hematologisia häirtävaikutuksia: Tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos hemoglobiini laskee alle 9 g/dl tai 5,59 mmol/l tai neutrofiilien määrä laskee alle $1,0 \times 10^9/l$ (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Koska annoksen muuttaminen käyttäen Lamivudine/Zidovudine Teva -tabletteja ei ole mahdollista, on syytä käyttää erillisiä tsidovudiini- ja lamivudiini- valmisteita. Ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot.

Vanhuksset: 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 ($< 0,75 \times 10^9/l$) tai hemoglobiini on poikkeuksellisen alhaisella tasolla ($< 7,5$ g/dl tai 4,65 mmol/l). Sen vuoksi Lamivudine/Zidovudine Teva on kontraindisoitu näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Alla käsitellään lamivudiiniin ja tsidovudiiniin liittyviä varoituksia ja varotoimia. Lamivudine/Zidovudine Teva -yhdistelmävalmistetta koskevia erityisvaroituksia ei ole.

Suosittellaan, että lamivudiinia ja tsidovudiinia annetaan erillisinä valmisteina potilaille, joilla annoksen muuttaminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.2). Näissä tapauksissa lääkärin tulisi toimia kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedojen annostussuosituksen mukaisesti.

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

Opportunistiset infektiot: Lamivudine/Zidovudine Tevaa tai muita antiretroviruslääkkeitä saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita 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, kehittyä 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. Näiden vuoksi Lamivudine/Zidovudine Tevaa 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 verokuva 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 Lamivudine/Zidovudine Teva -hoidon aikana tai jos potilailla on ennestään luuytimen toiminta estynyt, esim. hemoglobiini alle 9 g/dl (5,9 mmol/l) tai neutrofiilien määrä alle $1,0 \times 10^9 /l$ (ks. kohta 4.2). Koska annoksen muuttaminen ei ole mahdollista käyttäen Lamivudine/Zidovudine Teva -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. Lamivudine/Zidovudine Teva -hoito on lopetettava heti, jos potilaalla esiintyy pankreatiittiin viittaavia kliinisiä merkkejä, oireita tai laboratoriolöydöksiä.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen: Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä 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 on raportoitu harvoin (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös). 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 lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla 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) 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- että HBV-infektion hoitoon, ks. lamivudiini 100 mg:n valmisteyhtenveto, 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 valmisteiden valmisteyhtenvetoja.

Jos Lamivudine/Zidovudine Teva -hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, 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 keskeyttämisestä tai lopettamisesta 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.

Lamivudine/Zidovudine Teva ei pidä ottaa yhdessä muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lamivudine/Zidovudine Teva sisältää lamivudiinia ja tsidovudiinia. Sen vuoksi näille erikseen havaitut haittavaikutukset ovat mahdollisia myös Lamivudine/Zidovudine Teva -valmisteella. Kliiniset

tutkimukset ovat osoittaneet, että lamivudiinin ja tsidovudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Tsidovudiini metaboloituu pääosin UGT-entsyymien välityksellä; UGT-entsyymien indusoiden 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 metaboloitu merkittävästi sytokromi P₄₅₀-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 P₄₅₀-entsyymien 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 | | |
| didanosini/lamivudiini | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. | Annosmuutokset eivät ole tarpeen. |
| didanosini/tsidovudiini | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. | |
| stavudiini/lamivudiini | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. | Yhteiskäyttöä ei suositella |
| stavudiini/tsidovudiini | Stavudiinin ja tsidovudiinin välinen <i>in vitro</i> 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. | Lamivudine/Zidovudine Tevan 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 (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160mg/800mg x 1 / vrk, 5 vrk/300mg kerta-annos) | lamivudiini: AUC ↑ 40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto) | Lamivudine/Zidovudine Teva -annosta ei ole tarpeen muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten toiminnanvajausta (ks. kohta 4.2). Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa |

| | | |
|---|------------------------------------|---|
| trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/tsidovudiini | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. | on seurattava. <i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää. |
|---|------------------------------------|---|

| | | |
|---|---|---|
| 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) | |
| ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIN ANTAGONISTIT) | | |
| ranitidiini/lamivudiini | Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| 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. <i>In vitro</i> 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 | lamivudiini 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 % | Jos mahdollista, Lamivudine/Zidovudine Teva -valmisteen 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 seuranta. |
|---|--|--|

lyhenteet: ↑ = lisäys; ↓ = pieneminen; ↔ = 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 yhdistelmäantiretroviruslääkehoidossa (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 Lamivudine/Zidovudine Tevan 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 3000 altistusta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana kummastakin vaikuttavasta aineesta; näistä 2000 altistuksessa nainen sai sekä lamivudiinia että tsidovudiinia). Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun kohtalaisen tietomäärän perusteella epätodennäköinen

Lamivudine/Zidovudine Tevan vaikuttavat aineet saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja tsidovudiinin on yhdessä eläinkokeessa osoitettu olevan transplasmaalisesti 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 Lamivudine/Zidovudine Tevaa 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 imetetty 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.

Suosittelaa, että välttääkseen HIV:n siirtymisen lapseen HIV-infektoituneet naiset eivät missään olosuhteissa imettäisi lapsiaan.

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 Lamivudine/Zidovudine Teva 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. Lamivudine/Zidovudine Teva -valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Lamivudine/Zidovudine Teva-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 aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti) 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 antiretroviraalinen yhdistelmähoito (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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 punasoluaplusia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinainen: maitohapposidoosi

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 kudος

Yleinen: ihottuma, hiustenlähtö

Harvinainen: angiodeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: artralgia, lihasoireet

Harvinainen: rabdomyolyyysi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys, huonovointisuus, kuume

Tsidovudiini:

Haittavaikutus aikuisilla ja nuorilla vaikuttaa samanlaiselta. Vakavimmat haittavaikutukset ovat veren kuvan 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/mm³ (ks. kohta 4.4).

Taipumusta saada neutropeniaa on havaittu erityisesti potilailla, joilla esiintyi neutropeniaa tai anemiaa, niillä joiden B₁₂-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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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: kohonnut veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot

Harvinainen: maksan toimintahäiriöt, kuten vakava maksan laajentuma ja siihen liittyvä rasvamaksa

Iho ja ihonalainen kudος

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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Lamivudiiniin/tsidovudiiniin yliannostuksesta on rajoitetusti kokemuksia. Tsidovudiiniin tai lamivudiiniin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai merkkejä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden lisäksi. Kuolemantapauksia ei ole ollut ja kaikki potilaat ovat toipuneet.

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 tsidovudiiniin poistumiseen, mutta ne edistävät glukuronidimetaboliitin poistumista. Lisätietojen osalta viitataan lamivudiiniin ja tsidovudiiniin 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'-trifosfaatiksi 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* lamivudiiniin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini ja nevirapiini). Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiiniin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini ja interferoni alfa).

HIV-1-lamivudiiniresistenssissä kehittyvä M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopioijaentsyymien (RT) aktiivista kohtaa. Tätä varianttia kehittyi 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.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien kesken on vain rajoitetusti M184V RT-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä kohtaan. M184V RT-mutanttien herkkyys didanosiinille on yli 4-kertaisesti alentunut; tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* -herkkyysmäärittämisessä ei ole standardoituja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin *in vitro* sytotoksisuus perifeerisiä veren lymfosyyttejä, olemassa olevia lymfosyytti- ja monosyytti-makrofagisolukantoja, sekä monia eri luuytimen kantasoluja vastaan on alhainen. Resistenssi tymidiinianalogeille (joihin tsidovudiini kuuluu) on selvitetty hyvin. Se kehittyi 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.

Kaksi eri monilääkeresistenssimutaatiomallia saa aikaan fenotyypiresistenssin AZT:lle samaten kuin muille hyväksytyille nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymienestäjille. Ensimmäiselle on tyypillistä mutaatiot HIV:n käänteiskopioijaentsyymien 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 merkittävästi taudin etenemisen riskiä ja kuolleisuutta.

Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa viivästyttää tsidovudiinille resistenttien kantojen kehittymistä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. 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 – lamivudiini 100 mg:n valmisteyhteenveto).

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 %.

Lamivudiinin/tsidovudiinin sekä 150 mg lamivudiini- ja 300 mg tsidovudiinitablettien biologista samanarvoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa selvitettiin myös ruoan vaikutusta imeytymiseen ja sen nopeuteen. Lamivudiini/tsidovudiini 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 lamivudiini/tsidovudiiniannoksen ottamisen jälkeen olivat 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32 %) ja 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %), ja vastaavat AUC:t olivat 6,1 $\mu\text{g h/ml}$ (20 %) ja 2,4 $\mu\text{g h/ml}$ (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 lamivudiini/tsidovudiini 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, on vähäistä (alle 36 % seerumin albumiiniin *in vitro*). Tsidovudiinista sitoutuu plasman proteiineihin 34–38 %. Lamivudine/Zidovudine Tevalla 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 5–7 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 kreatiinipuhdistuma on alle 50 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 suodattamalla munuaiskeräisistä että erittymällä munuaistiehyistä. 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 $\mu\text{g/ml}$) annoksen 120 mg/m^2 jälkeen (oraalisuspensiona) ja 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) 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 $\mu\text{g/ml}$) kuin annos 200 mg kuudesti vuorokaudessa aikuisilla (40,7 h μM tai 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

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 [Bergshoeff, 2004].

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 AUC₀₋₁₂, 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 AIDS-potilaiden 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 oletuksen, että vaginan tuumorit johtuivat jyräjän 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 Institutun 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 oraalisisä 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

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Natriumstearyyilifumaraatti

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi 3cP
Hypromelloosi 6cP
Polysorbaatti 80
Makrogoli 400
Titaanidioksidi E 171

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset:

OPA/Alu/PVC-alumiiniläpipainopakkaus

Purkit:

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa valkoinen, läpinäkymätön, lapsiturvallinen polyeteenikierrekorkki ja alumiinisinetti.

Kumpikin pakkaus sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V

Swensweg 5, 2031GA Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/663/001

EU/1/10/663/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 02.03.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg tabletti, kalvopäällysteinen lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
150 mg lamivudiinia
300 mg tsidovudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lamivudine/Zidovudine Teva

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**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini/tsidovudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg tabletti, kalvopäällysteinen lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
150 mg lamivudiinia
300 mg tsidovudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg tabletti, kalvopäällysteinen lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää
150 mg lamivudiinia
300 mg tsidovudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit *lamivudiini/tsidovudiini*

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lamivudine/Zidovudine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine/Zidovudine Tevaa
3. Miten Lamivudine/Zidovudine Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lamivudine/Zidovudine Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lamivudine/Zidovudine Teva on ja mihin sitä käytetään

Lamivudine/Zidovudine Tevaa käytetään aikuisten ja lasten HIV-infektioiden hoitoon.

Lamivudine/Zidovudine Teva sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, joita käytetään HIV-infektion hoitoon: lamivudiinia ja tsidovudiinia. Molemmat kuuluvat *nukleosidianalogikänteiskopioijaentsyymiestäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin antiretroviruslääkkeisiin.

Lamivudine/Zidovudine Teva ei paranna HIV-infektiota kokonaan; se vähentää virusten määrää kehossasi ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressäsi. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektiota.

Lamivudine/Zidovudine Teva ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine/Zidovudine Tevaa

Älä ota Lamivudine/Zidovudine Tevaa

- 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 Lamivudine/Zidovudine Tevan suhteen

Jotkut Lamivudine/Zidovudine Tevaa tai muita HIV:n yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaanlukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Lamivudine/Zidovudine Tevan 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 lääkeshoidon 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 Lamivudine/Zidovudine Teva -hoidon aikana.

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

Suojaa muita ihmisiä

HIV-infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esim. käyttämällä samoja neuloja). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Muut lääkevalmisteet ja Lamivudine/Zidovudine Teva

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

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Lamivudine/Zidovudine Teva -hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Lamivudine/Zidovudine Tevan kanssa:

- muita lamivudiinia sisältäviä lääkkeitä **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon
- emtrisitabiinia **HIV-infektion** hoitoon
- stavudiinia tai tsalsitabiinia, joita käytetään **HIV-infektion hoitoon**
- ribaviriinia tai gansiloviiri-injektioita, joita käytetään **virusinfektioiden** hoitoon
- korkeita annoksia trimetopriimi-sulfametoksatsoliyhdistelmää, joka on **antibiotti**
- 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, **malaria**n 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, heroinin korvaushoito**
- vinkristiini, vinblastiini tai doksorubisiini, **syöpälääkkeitä**.

Kerro lääkärille, jos käytät jotain näistä lääkkeistä

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Lamivudine/Zidovudine Tevan kanssa

Näitä lääkkeitä ovat:

- **klaritromysiini**, antibiootti
jos otat klaritromysiiniä, ota annos vähintään kaksi tuntia ennen Lamivudine/Zidovudine Teva -annosta tai kaksi tuntia sen jälkeen.
- **fenytoiini, epilepsialääke**
Kerro lääkärille, jos käytät fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tarkemmin Lamivudine/Zidovudine Teva -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 suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Lamivudine/Zidovudine Tevan sinulle ja lapsellesi aiheuttamista vaaroista ja hyödyistä.

Lamivudine/Zidovudine Teva ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Lamivudine/Zidovudine Teva -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

HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen.

Pieni määrä Lamivudine/Zidovudine Tevan sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

Keskustele asiasta heti lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lamivudine/Zidovudine Teva **voi aiheuttaa pyöräytystä** tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää valppauttasi.

Älä aja autoa tai käytä koneita, jos et voi hyvin.

3. Miten Lamivudine/Zidovudine Tevaa otetaan

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

Niele Lamivudine/Zidovudine Teva -tabletit veden kanssa. Lamivudine/Zidovudine Teva voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

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

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin

Lamivudine/Zidovudine Teva 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 Lamivudine/Zidovudine Tevan ottamista ilman lääkärin kehotusta.

Kuinka paljon Lamivudine/Zidovudine Tevaa on otettava

Aikuiset ja vähintään 30 kg painoiset lapset

Tavallinen Lamivudine/Zidovudine Teva -annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.

Ota tabletit säännöllisesti samaan aikaan noin 12 tunnin välein.

21 kg – 30 kg painavat lapset:

Lamivudine/Zidovudine Tevan tavallinen aloitusannos on puoli (1/2) tablettia aamulla ja kokonainen tabletti illalla.

14 kg – 21 kg painavat lapset:

Lamivudine/Zidovudine Tevan tavallinen aloitusannos on puoli (1/2) tablettia aamulla ja puoli (1/2) tablettia illalla.

Alle 14 kiloa painaville lapsille lamivudiinia ja tsidovudiinia (Lamivudine/Zidovudine Tevan vaikuttavia aineita) tulee antaa erillisinä valmisteina.

Jos otat enemmän Lamivudine/Zidovudine Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa Lamivudine/Zidovudine Tevaa, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohdat ottaa Lamivudine/Zidovudine Tevaa

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

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

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot 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.

Lamivudine/Zidovudine Teva-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 Lamivudine/Zidovudine Teva-hoito on lopetettava ja HIV-infektion hoitoa on muutettava.

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

Alla lueteltujen Lamivudine/Zidovudine Tevan 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 häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä**:

- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- ruokahaluttomuus
- sekavuus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- univaikeudet
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- yskä
- nenän ärsytys tai valuminen
- ihottuma
- hiusten lähtö (*alopecia*).

Yleisiä verikokeissa nähtäviä häiritsevät vaikutuksia:

- 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 häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta**:

- hengästyneisyys
- ilmavaivat
- kutina
- lihasheikkous.

Melko harvinainen verikokeissa nähtävä häiritsevät vaikutus:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*) tai kaikenlaisten verisolujen määrän väheneminen (*pansytopenia*).

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset

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*)
- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä, ks. jäljempänä kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon häiritsevät vaikutukset")
- 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
- selkäytimen kyvyttömyys tuottaa uusia punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta**:

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-yhdistelmähoiton haittavaikutukset

Lamivudine/Zidovudine Tevaa 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 infektoita (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 infektoita 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 Lamivudine/Zidovudine Teva -hoidon aikana:

Kerro heti lääkärille. Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Maitohappoasidoosi on harvinainen mutta vakava haittavaikutus

Joillekin Lamivudine/Zidovudine Teva-valmistetta käyttäville potilaille kehittyi maitohappoasidoosiksi kutsuttu tila ja siihen liityen maksa voi suurentua.

Maitohappoasidoosissa elimistöön kertyy maitohappoa. Tämä on harvinaista, jos se on kehittyäkseen, se yleensä kehittyi muutaman hoitokuukauden jälkeen. Se voi olla hengenvaarallista ja aiheuttaa sisäelinten toiminnan lakkaamisen. Maitohappoasidoosi kehittyi 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 kehitty 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:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lamivudine/Zidovudine Tevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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 Lamivudine/Zidovudine Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat 150 mg lamivudiinia ja 300 mg tsidovudiinia.
- Muut aineet ovat: Tablettiydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), natriumstearyyliyifumaraatti. Tabletin kalvopäällyste: hypromelloosi 3cP, hypromelloosi 6cP, polysorbaatti 80, makrogoli 400, titaanidioksidi E 171.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen jakouurrettu tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”L/Z” ja vastakkaiselle puolelle ”150/300”.

Tabletti voidaan puolittaa.

Lamivudine/Zidovudine Teva on saatavana 60 tablettia sisältävinä läpipainopakkausina ja HDPE-purkkeina.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: (47) 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
