

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин (lamivudine) и 300 mg зидовудин (zidovudine).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Бяла, с форма на капсула, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта – гравирана с “L/Z” от едната страна и “150/300” от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ламивудин/Зидовудин Teva е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) (вж. точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

Ламивудин/Зидовудин Teva може да се приема със или без храна.

С цел осигуряване прилагането на цялата доза, най-добре е таблетката(ите) да се поглъщат без да се разтрошават. При пациентите, които не могат да поглъщат таблетки, таблетките може да се разтрошават и да бъдат добавяни към малко количество полутвърда храна или течност, като всичко това трябва да бъде прието незабавно (вж. точка 5.2).

*Възрастни и юноши с тегло най-малко 30 kg:* препоръчителната перорална доза

Ламивудин/Зидовудин Teva е една таблетка два пъти дневно.

*Деца с тегло между 21 kg и 30 kg:* препоръчителната доза Ламивудин/Зидовудин Teva е половин таблетка сутрин и една цяла таблетка вечер.

*Деца с тегло от 14 kg до 21 kg:* препоръчителната доза Ламивудин/Зидовудин Teva е половин таблетка два пъти дневно.

Схемата на приложение при деца с тегло 14-30 kg се базира основно на фармакокинетично моделиране и е подкрепена от данните от клинични изпитвания, при които са използвани отделните съставки ламивудин и зидовудин. Може да настъпи фармакокинетична свърхекспозиция на зидовудин и това дава основание за внимателно проследяване на безопасността при тези пациенти. Ако при пациенти с тегло от 21-30 kg се появи стомашно-чревна непоносимост, като опит за подобряване на поносимостта може да се използва алтернативна схема с прием на половин таблетка три пъти дневно.

Ламивудин/Зидовудин Teva таблетки не трябва да се използват при деца с тегло под 14 kg, тъй като не може да се направи подходяща корекция на дозата в съответствие с телесното тегло на детето. При такива пациенти лекарствените продукти, съдържащи ламивудин и зидовудин трябва да бъдат използвани поотделно, съгласно препоръките за предписване и дозиране на тези продукти. За тези пациенти и за пациенти, които не могат да поглъщат таблетките, ламивудин и зидовудин са налични под формата на перорални разтвори.

В случаите, при които се налага лечението с една от активните съставки на Ламивудин/Зидовудин Teva да се прекрати или да се намали дозата, съществуват отделни продукти на ламивудин и зидовудин под формата на таблетки/капсули и перорални разтвори.

*Бъбречно увреждане:* Концентрациите на ламивудин и зидовудин са повишени при пациенти с увредена бъбречна функция, поради намаления клирънс. Поради тази причина се препоръчва пациентите с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min), при които е необходима промяна на дозата, да приемат ламивудин и зидовудин поотделно. Лекарите трябва да направят справка с информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

*Чернодробно увреждане:* Ограничените данни при пациенти с цироза предполагат, че при пациентите с увредена чернодробна функция може да се наблюдава кумулиране на зидовудин, дължащо се на намалено глюкурониране. Данните получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане са показали, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от чернодробната дисфункция. Въпреки това, тъй като може да се наложи адаптиране на дозата на зидовудин, при пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва ламивудин и зидовудин да се приемат поотделно. Лекарите трябва да направят справка с информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

*Адаптиране на дозата при пациенти с нежелани хематологични реакции:* може да се наложи адаптиране на дозата на зидовудин, ако нивото на хемоглобина се понижи под 9 g/dl или 5,59 mmol/l, или ако броят на неутрофилите спадне под  $1,0 \times 10^9/l$  (вж. точки 4.3 и 4.4). Тъй като не е възможно такова адаптиране на дозировката при Ламивудин/Зидовудин Teva, трябва да се използват продуктите, съдържащи ламивудин и зидовудин поотделно. Лекарите трябва да направят справка с информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

*Дозировка при пациенти в старческа възраст:* Няма конкретни данни, но при тази възрастова група се препоръчва специално внимание поради свързаните с възрастта промени като понижена бъбречна функция и промени в хематологичните показатели.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Зидовудин е противопоказан при пациенти с абнормно нисък брой неутрофили ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) или с абнормно ниски нива на хемоглобина ( $<7,5$  g/dl или 4,65 mmol/l). Следователно Ламивудин/Зидовудин Teva е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

В тази точка са включени специалните предупреждения и специалните предпазни мерки при употреба, отнасящи се както до ламивудин, така и до зидовудин. Няма допълнителни предпазни мерки или предупреждения за комбинирания продукт Ламивудин/Зидовудин Teva.

При необходимост от адаптиране на дозата се препоръчва ламивудин и зидовудин да се използват като отделни лекарствени продукти (вж. точка 4.2). В тези случаи лекарят трябва да направи справка с информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

Едновременната употреба на ставудин и зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

*Опортюнистични инфекции:* Пациентите, приемащи Ламивудин/Зидовудин Teva или друга антиретровирусна терапия, може да продължават да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради тази причина пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на HIV инфекцията.

*Хематологични нежелани лекарствени реакции:* Пациентите, лекувани със зидовудин, може да развият анемия, неутропения и левкопения (обикновено вторично в резултат на неутропенията). Това по-често се случва при прием на високи дози зидовудин (1200-1500 mg/24 h) и при пациенти, които преди лечението са били с малък костномозъчен резерв, особено в напреднал стадий на HIV заболяването. По тази причина по време на лечение с Ламивудин/Зидовудин Teva, трябва внимателно да се проследяват хематологичните показатели (вж. точка 4.3). Тези хематологични ефекти обикновено не се наблюдават по-рано от четири до шест седмици от началото на лечението. При пациенти с напреднало симптоматично HIV заболяване, обикновено се препоръчва провеждането на изследвания на кръвта най-малко на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и най-малко един път месечно след това.

При пациенти с HIV заболяване в ранен стадий, нежеланите хематологични реакции не са чести. В зависимост от общото състояние на пациента, изследванията на кръвта може да се провеждат по-рядко, например на всеки един до три месеца. Също така може да се наложи адаптиране на дозировката на зидовудин при поява на тежка анемия или миелосупресия по време на лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva, или при пациенти с налична преди лечението компрометирана костномозъчна функция, например хемоглобин <9 g/dl (5,59 mmol/l) или брой на неутрофилите <1,0 x 10<sup>9</sup>/l (вж. точка 4.2). Тъй като не е възможно адаптиране на дозировката на Ламивудин/Зидовудин Teva, трябва да се използват ламивудин и зидовудин като отделни лекарствени продукти. Лекарите трябва да направят справка с информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

*Панкреатит:* Случаи на развитие на панкреатит при пациенти лекувани с ламивудин и зидовудин са наблюдавани рядко. Не е ясно обаче дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното заболяване. Лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva трябва да се преустанови незабавно при поява на клинични признаци, симптоми или отклонения в лабораторните показатели, предполагащи панкреатит.

*Лактатна ацидоза:* При приложение на зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват леки симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), общо неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено настъпва след няколко месеца на лечение.

Лечението със зидовудин трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Зидовудин трябва да се прилага с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (включително някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специфичен риск.

Пациентите с повишен риск трябва да се проследяват внимателно.

*Митохондриална дисфункция след експозиция in utero:* Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

*Липоатрофия:* Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което се свързва с митохондриална токсичност. Честотата и тежестта на липоатрофията са свързани с кумулативната експозиция. Тази загуба на мастна тъкан, която е най-видима по лицето, крайниците и хълбоците, може да не е обратима при преминаване към терапия без зидовудин. Пациентите трябва да се оценяват редовно за признаци на липоатрофия по време на терапия със зидовудин и продукти, съдържащи зидовудин. При съмнение за развитие на липоатрофия трябва да се назначи алтернативно лечение.

*Тегло и метаболитни параметри:* По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

*Синдром на имунната реактивация:* В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или утежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и да се назначи лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време до поява на заболяването е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

*Чернодробно заболяване:* Когато ламивудин се прилага едновременно за лечение на HIV и инфекции причинени от вируса на хепатит В (HBV), допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта ламивудин 100 mg.

Не е установена безопасността и ефикасността на зидовудин при пациенти със съпътстващо значително увреждане на чернодробно увреждане.

Пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск за тежки и потенциално фатални нежелани събития от страна на черния дроб. В случай че едновременно се прилага противовирусно лечение на хепатит В и С, моля вижте също продуктовата информация за съответните лекарствени продукти. Прекратяване на приема на Ламивудин/Зидовудин Teva при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HBV), налага периодично проследяване на чернодробните функционални показатели и маркерите за репликация на вируса на хепатит В (HBV) в продължение на 4 месеца, тъй като преустановяване на приема на ламивудин може да доведе до екзацербация на хепатита.

При пациенти с вече съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални показатели по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

*Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит С:* Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва, поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.5).

*Остеонекроза:* Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Ламивудин/Зидовудин Teva не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или емтрицитабин.

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ламивудин/Зидовудин Teva съдържа ламивудин и зидовудин и всички взаимодействия, установени при тях поотделно могат да бъдат наблюдавани при Ламивудин/Зидовудин Teva. Клинични проучвания са показали, че няма клинично значими взаимодействия между ламивудин и зидовудин.

Зидовудин се метаболизира основно чрез UGT ензимите. Едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите може да промени експозицията на зидовудин. Ламивудин се елиминира през бъбреците. Активната бъбречна екскреция на ламивудин в урината се медира от транспортери на органични катиони (ОСТ). Едновременно приложение на ламивудин с инхибитори на ОСТ или нефротоксични лекарства може да повиши експозицията на ламивудин.

Ламивудин и зидовудин не се метаболизират значимо чрез цитохром P<sub>450</sub> ензимите (каквито са CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6) нито инхибират или индуцират тази ензимна система. Поради това има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори, нуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират чрез основни P<sub>450</sub> изоензими.

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Даденият по-долу списък не трябва да се приема за изчерпателен, но е представителен за проучваните класове.

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
Диданозин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата
Диданозин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Ставудин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не се препоръчва комбиниране.
Ставудин/Зидовудин	In vitro антагонизъмът на анти-HIV активността между ставудин и зидовудин може да доведе до намалена ефикасност на двете лекарства.	
<b>ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ ПРОДУКТИ</b>		
Атоваквон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна.
Атоваквон/Зидовудин (750 mg два пъти дневно с храна/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑35% Атоваквон AUC ↔	
Кларитромицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Отделно приложение на Ламивудин/Зидовудин Teva и кларитромицин с интервал от най-малко 2 часа.
Кларитромицин/ Зидовудин (500 mg два пъти дневно/100 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↓12%	
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg единична доза)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: ↔ Сулфаметоксазол: ↔  (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Не е необходимо коригиране на дозата на Ламивудин/Зидовудин Teva , освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Когато се налага едновременно приложение с ко-тримоксазол, пациентите трябва да се проследяват клинично. Високи дози триметоприм/сулфаметоксазол за лечение на пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (РСР), и за токсоплазмоза не са проучвани и трябва да се избягват.
-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<b>ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Флуконазол/Ламивудин	Флуконазол/Ламивудин	Флуконазол/Ламивудин
Флуконазол/Зидовудин (400 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)	Флуконазол/Зидовудин (400 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)	Флуконазол/Зидовудин (400 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>		
Рифампицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Зидовудин (600 mg веднъж дневно/ 200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↓48% (индукция на UGT )	
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Фенобарбитал/Ламивудин	Фенобарбитал/Ламивудин	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Фенобарбитал/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.  Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на зидовудин поради индукция на UGT .	
Фенитоин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Да се проследяват концентрациите на фенитоин.
Фенитоин/Зидовудин	Фенитоин AUC ↑↓	
Валпроева киселина/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна. Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Валпроева киселина/Зидовудин (250 mg или 500 mg три пъти дневно/100 mg три пъти дневно )	Зидовудин AUC ↑80% (инхибиране на UGT )	
<b>АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА H1 ХИСТАМИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ)</b>		
Ранитидин/Ламивудин	Ранитидин/Ламивудин	Ранитидин/Ламивудин
Ранитидин/зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Циметидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.  Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Циметидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	

<b>ЦИТОТОКСИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Кладрибин/Ламивудин</b>	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия  <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин, което води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин	Затова не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.4)
<b>ОПИОИДИ</b>		
Метадон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна. Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).  Малко вероятно е да се налага промяна на дозата при по-голяма част от пациентите; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
Метадон/Зидовудин (30 до 90 mg веднъж дневно/200 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↑43% Метадон AUC ↔	
<b>УРИКОЗУРИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Пробенецид/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Клиничната значимост не е ясна поради ограниченото количество налични данни.  Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Пробенецид/Зидовудин (500 mg четири пъти дневно/2mg/kg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑106%  (инхибиране на УГТ)	

<b>ДРУГИ</b>		
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg  Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Lamivudine/Zidovudine Teva с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

Съкращения: ↑=повишаване; ↓=понижаване; ↔ = без значима промяна; AUC=площ под кривата концентрация спрямо време; C<sub>max</sub>=максимална наблюдавана концентрация; CL/F=привиден перорален клирънс

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм не е изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради увеличения риск от анемия (вж. точка 4.4).

Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната ART схема. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, индуцирана от зидовудин.

Рискът от развитие на нежелани лекарствени реакции към зидовудин нараства при едновременно лечение, особено при остро лечение, с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарствени продукти (напр. системно приложен пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин). При необходимост от едновременен прием на Ламивудин/Зидовудин Teva с някои от тези лекарствени продукти, трябва да се полагат допълнителни грижи за проследяване на бъбречната функция и хематологичните параметри, и ако е необходимо дозата на някои от тях трябва да бъде намалена.

Ограничените данни от клинични проучвания не показват значимо повишаване на риска от нежелани лекарствени реакции към зидовудин при едновременното му приложение с ко-тримоксазол (виж информацията по-горе относно взаимодействието между ламивудин и ко-тримоксазол), пентамидин аерозол, пириметамин и ацикловир при дозите, използвани за профилактика.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени. В този случай зидовудин прилаган при бременни жени с последващо лечение на новородените кърмачета, е показал намаляване на честотата на предаване на HIV от майката на плода. Голямо количество данни от бременни жени, приемащи

ламивудин или зидовудин, не показват малформативна токсичност (повече от 3 000 случая на експозиция през първия триместър за всяко от активните вещества, от които над 2 000 случая са включвали експозиция и на двете активни вещества, ламивудин и зидовудин). Рискът за малформативна токсичност при хора е малък въз основа на споменатия голям обем данни.

Активните вещества в Ламивудин/Зидовудин Teva могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като в едно проучване при животни е показано, че зидовудин е трансплацентарен карциноген (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези находки не е известна.

При пациентите, които имат коинфекция с хепатит и са на лечение с лекарствени продукти, съдържащи ламивудин като Ламивудин/Зидовудин Teva, при забременяване трябва да се има предвид възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция: *In vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-негативни кърмачета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Ламивудин и зидовудин се екскретират в кърмата в концентрации близки до серумните.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

След прием на единична доза от 200 mg зидовудин при жени, инфектирани с HIV, средната концентрация на зидовудин в кърмата е подобна на тази в серума.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

### Фертилитет

Нито зидовудин, нито ламивудин са показали данни за влошаване на фертилитета в проучвания при мъжки и женски плъхове. Няма данни за влиянието им върху фертилитета при жени. При мъжете зидовудин не е показал въздействие върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При лечение на HIV инфекция с ламивудин и зидовудин поотделно или в комбинация се съобщават нежелани реакции. При много от тях не е ясно дали са свързани с ламивудин, зидовудин или с голямото разнообразие лекарствени продукти, прилагани за лечение на HIV заболяването или са в резултат на протичане на основното заболяване.

Тъй като Ламивудин/Зидовудин Teva съдържа ламивудин и зидовудин, видът и тежестта на нежеланите реакции, свързани с всяка от съставките, могат да бъдат очаквани. Няма доказателства за допълнителна токсичност след едновременно приложение на двете съставки.

При приложение на зидовудин се описват случаи, понякога фатални, при които се развива лактатна ацидоза. Обикновено те са свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което е по-видимо по лицето, крайниците и хълбоците. Пациентите, приемащи Ламивудин/Зидовудин Teva, трябва редовно да бъдат прегледани и питани за признаци на липоатрофия. Ако се установи развитие на липоатрофия, лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva не трябва да се продължава (вж. точка 4.4).

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време до поява на заболяването е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението. (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### **Ламивудин:**

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Нечести:* неутропения и анемия (поякога тежки), тромбоцитопения

*Много редки:* чиста аплазия на еритроцитите

#### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* лактатна ацидоза

#### Нарушения на нервната система

*Чести:* главоболие, безсъние

*Много редки:* периферна невропатия (или парестезии)

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*Чести:* кашлица, симптоми от страна на носа

#### Стомашно-чревни нарушения

*Чести:* гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария

*Редки:* панкреатит, покачване на стойностите на серумната амилаза

#### Хепатобилиарни нарушения

*Нечести:* преходно покачване на стойностите на чернодробните ензими АСАТ, АЛАТ (AST, ALT)

*Редки:* хепатит

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Чести:* обрив, алопеция

*Редки:* ангиоедем

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Чести:* артралгия, мускулни нарушения

*Редки:* рабдомиолиза

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Чести:* умора, физическо неразположение, треска

#### **Зидовудин:**

Профилът на нежеланите реакции при юноши е подобен на този при възрастните. Най-сериозните нежелани реакции включват анемия (която може да наложи кръвопреливане), неутропения и левкопения. Тези реакции се проявяват по-често при по-високи дози (1200-1500 mg дневно) и при пациенти с напреднало HIV заболяване (по-специално когато преди лечението костномозъчният резерв е малък) и особено при пациенти с брой на CD4 клетките по-малък от 100/mm<sup>3</sup> (вж. точка 4.4).

Честотата на неутропенията също се повишава при пациентите, чийто брой на неутрофилите, нивата на хемоглобин и серумния витамин B12 са ниски преди началото на лечението със зидовудин.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системо-органен клас и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Чести :* анемия, неутропения и левкопения

*Нечести:* тромбоцитопения и панцитопения (с костномозъчна хипоплазия)

*Редки:* чиста аплазия на еритроцитите

*Много редки:* апластична анемия

#### Нарушения на метаболизма и храненето

*Редки:* лактатна ацидоза при липса на хипоксемия, анорексия

#### Психични нарушения

*Редки:* тревожност и депресия

#### Нарушения на нервната система

*Много чести:* главоболие

*Чести:* замаяност

*Редки:* безсъние, парестезии, сънливост, загуба на остротата на мисленето, гърчове

#### Сърдечни нарушения

*Редки:* кардиомиопатия

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*Нечести:* задух

*Редки:* кашлица

#### Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* гадене

*Чести:* повръщане, коремна болка и диария

*Нечести:* флатуленция

*Редки:* пигментации по лигавицата на устната кухина, променен вкус и диспепсия, панкреатит

#### Хепатобилиарни нарушения

*Чести:* повишени стойности на чернодробните ензими и билирубин в кръвта

*Редки:* нарушения в чернодробната функция, като тежка хепатомегалия със стеатоза

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Нечести:* обрив и сърбеж

*Редки:* пигментации по ноктите и кожата, уртикария и изпотяване

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Чести:* миалгия

*Нечести:* миопатия

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

*Редки:* често уриниране

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

*Редки:* гинекомастия

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Чести:* неразположение

*Нечести:* фебрилитет, генерализирана болка и астения

*Редки:* втрисане, болка в гърдите и грипоподобен синдром

Наличните данни от плацебо контролирани и открити клинични проучвания са показали, че честотата на гадене и другите често съобщавани нежелани клинични събития, последователно намаляват с течение на времето през първите няколко седмици на лечението със зидовудин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в

[Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Опитът в предозирането на ламивудин/зидовудин е ограничен. Не са установени специфични симптоми или симптоми след остро предозиране със зидовудин и ламивудин, различни от изброените нежелани ефекти. Не са регистрирани фатални последици и всички пациенти са се възстановили.

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за токсични прояви (вж. точка 4.8.) и ако е необходимо да се приложи стандартно поддържащо лечение. Тъй като ламивудин може да се диализира, при лечение на предозиране може да се приложи продължителна хемодиализа, въпреки че този аспект не е проучен. Хемодиализата и перитонеалната диализа изглежда имат ограничен ефект за елиминиране на зидовудин, но подобряват елиминирането на глюкурония метаболит. За повече подробности лекарите трябва да направят справка с информацията за предписване на ламивудин и зидовудин.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации, АТС код: J05AR01

Ламивудин и зидовудин са нуклеозидни аналози, активни срещу HIV. Освен това ламивудин е активен и срещу вируса на хепатит В (HBV). И двете лекарствени вещества се метаболизират вътреклетъчно до техните активни метаболити, които са съответно ламивудин 5'-трифосфат (ТР) и зидовудин 5'-ТР. Техният основен механизъм на действие е прекъсване на веригата на обратната транскрипция на HIV. Ламивудин- ТР и зидовудин-ТР притежават селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Ламивудин е активен и срещу резистентни на зидовудин клинични изолати на HIV. Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин и невирапин). Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* със зидовудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин и алфа интерферон).

HIV-1 резистентността към ламивудин е свързана с развитието на M184V аминокиселинна промяна в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза. Този вариант се появява както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин. M184V мутантите проявяват значително по-малка чувствителност към ламивудин и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на зидовудин вирусни изолати могат да станат чувствителни към зидовудин, когато едновременно развият резистентност към ламивудин. Не е установено клиничното значение на тези данни.

*In vitro* данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Кръстосаната резистентност причинена от M184V RT е ограничена в рамките на класа нуклеозидни инхибитори на антиретровирусните средства. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусното си действие срещу резистентния към ламивудин HIV-1. M184V RT мутантите проявяват <4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* тестовете за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологичните фактори.

*In vitro* ламивудин показва ниска цитотоксичност към лимфоцити от периферна кръв, към определени лимфоцитни и моноцит-макрофагеални клетъчни линии и към различни прогениторни клетки от костен мозък. Резистентността към тимидиновите аналози (един от които е зидовудин) е добре характеризирана и се причинява от стъпаловидно кумулиране на до шест специфични мутации в обратната транскриптаза на HIV в кодони 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусите придобиват фенотипна резистентност към тимидиновите аналози чрез комбинация от мутации в кодони 41 и 215 или чрез кумулиране на най-малко четири от шестте мутации.

Два модела на мутации обуславящи мултилекарствената резистентност, първата, характеризирала се с мутации в обратната транскриптаза на HIV в кодони 62, 75, 77, 116 и 151, и втората, включваща с T69S мутация плюс инсерция на б-базови двойки в същото място, довеждат до фенотипна резистентност към AZT, както и към останалите разрешени NRTIs.. Всеки от тези два модела на мутациите, свързани с мултинуклеозидната резистентност, силно ограничават бъдещите терапевтични възможности.

#### *Клиничен опит*

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията ламивудин със зидовудин намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от клиничните изпитвания са показали, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресия на заболяването и смъртността.



Данни от клинични изпитвания са показали, че комбинацията на ламивудин със зидовудин забавя появата на изолати, резистентни към зидовудин, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти. При пациенти, приемащи ламивудин и зидовудин със или без едновременно приложение на допълнителна антиретровирусна терапия и които вече са с M184V мутантен вирус, също е установено забавяне в появата на мутациите, водещи до резистентност към зидовудин и ставудин (Thymidine Analogue Mutations, TAMs).

Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към ламивудин и зидовудин и клиничния отговор към терапия, включваща ламивудин/зидовудин, продължава да бъде проучвана.

Установена е ефикасност на терапия с ламивудин в доза 100 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с хронична HBV инфекция (за подробни данни от клиничните изпитвания, виж лекарствената информация на ламивудин 100 mg).

Ламивудин не е проучван специално при HIV пациенти, коинфектирани с HBV.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ламивудин и зидовудин се абсорбират добре в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на пероралния ламивудин при възрастни нормално е между 80 и 85 %, а на зидовудин е 60-70 %.

Едно проучване за биоеквивалентност сравнява ламивудин/зидовудин с ламивудин 150 mg и зидовудин 300 mg таблетки, приемани едновременно. Ефектът на храната върху скоростта и степента на абсорбцията също е проучен. Ламивудин/зидовудин е показал, че е биоеквивалентен на 150 mg ламивудин и 300 mg зидовудин, приемани като отделни таблетки, на гладно.

След приложение на единична доза ламивудин/зидовудин при здрави доброволци, средните стойности (CV) на  $C_{max}$  на ламивудин и зидовудин са респективно 1,6  $\mu\text{g/ml}$  (32 %) и 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (40 %), и съответстващите стойности на AUC са 6,1  $\mu\text{g h/ml}$  (20 %) и 2,4  $\mu\text{g h/ml}$  (29 %). Стойностите на медианата (диапазон) на  $t_{max}$  на ламивудин и зидовудин са били съответно 0,75 (0,50-2,00) часа и 0,50 (0,25-2,00) часа. Степента на абсорбция ( $AUC_{\infty}$ ) на ламивудин и зидовудин и изчисленият елиминационен полуживот след приложението на ламивудин/зидовудин с храна са били сходни с приложението на гладно, въпреки че скоростта на резорбция ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) е забавена. На основата на тези данни ламивудин/зидовудин може да се прилага със или без храна.

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да окаже влияние върху качеството на лекарството и затова не се очаква да промени клиничния ефект. Това заключение се основава на физикохимичните и фармакокинетичните данни приемайки, че пациентът разтрошава и прехвърля 100 % от таблетката и незабавно я поглъща.

### Разпределение

Проучванията с ламивудин и зидовудин, приложени интравенозно, показват, че средният привиден обем на разпределение е съответно 1,3 и 1,6 l/kg. Фармакокинетиката на ламивудин в терапевтичния дозов диапазон е линейна и показва ограничено свързване с основния плазмен протеин албумин (<36 % серумен албумин *in vitro*). Свързването на зидовудин с плазмените протеини е от 34 % до 38 %. Взаимодействия, включващи изместване от мястото на свързване, не се очакват при Ламивудин/Зидовудин Teva.

Данните показват, че ламивудин и зидовудин проникват в централната нервна система (ЦНС) и достигат цереброспиналната течност (ЦСТ). Средните съотношения на концентрациите

ЦСТ/серум за ламивудин и зидовудин 2-4 часа след перорално приложение са съответно приблизително 0,12 и 0,5. Реалната степен на проникване на ламивудин в ЦНС и връзката му с клиничната ефикасност не са известни.

### Биотрансформация

Метаболизмът на ламивудин е чрез второстепенен път на елиминиране. Ламивудин се отделя предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска поради слабия чернодробен метаболизъм (5-10 %) и ниската степен на свързване с плазмените протеини.

5-глюкоронид на зидовудин е основният метаболит в плазмата и урината, възлизащ на около 50-80 % от приложената доза, елиминирана чрез бъбречната екскреция. 3'-амино-3'-деокситимидин е идентифициран като метаболит на зидовудин след интравенозно приложение.

### Елиминиране

Установеният елиминационен полуживот на ламивудин е от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, предимно чрез ренална екскреция (>70 %) посредством органичната катионна транспортна система. Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане са показали, че елиминирането на ламивудин се повлиява от дисфункцията на бъбреците. При пациенти с креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min се налага намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

В проучвания с интравенозно приложен зидовудин е установен среден терминален плазмен елиминационен полуживот 1,1 часа и среден системен клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на зидовудин се оценява на 0,34 l/h/kg, което показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция от бъбреците. Концентрациите на зидовудин се повишават при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност.

*Фармакокинетика при деца:* При деца на възраст над 5-6 месеца, фармакокинетичният профил на зидовудин е подобен на този при възрастни. Зидовудин се резорбира добре в червата и при всички дозови нива, проучвани при възрастни и деца, бионаличността е между 60-74 %, средно 65 %. Нивото на  $C_{ss,max}$  е 4,45  $\mu$ M (1,19  $\mu$ g/ml) след доза от 120 mg зидовудин (в разтвор)/m<sup>2</sup> телесна повърхност и 7,7  $\mu$ M (2,06  $\mu$ g/ml) при 180 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност. При деца доза от 180 mg/m<sup>2</sup> четири пъти дневно води до системна експозиция (24-часова AUC 40,0 h  $\mu$ M или 10,7 h  $\mu$ g/ml) подобна на тази при 200 mg шест пъти дневно при възрастни (40,7 h  $\mu$ M или 10,9 h  $\mu$ g/ml).

Плазмената фармакокинетика на зидовудин е оценена при шест HIV инфектирани деца на възраст от 2 до 13 години, докато са приемали 120 mg/m<sup>2</sup> зидовудин три пъти дневно и отново след преминаване на 180 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Системната експозиция (дневна AUC и  $C_{max}$ ) в плазмата в резултат на схемата на приложение два пъти дневно, изглежда еквивалентна на тази при същата обща дневна доза, разделена на три приема [Bergshoeff, 2004].

В общи линии фармакокинетиката на ламивудин при педиатрични пациенти е подобна на тази при възрастни. Обаче абсолютната бионаличност (приблизително 55-65 %) е намалена при деца на възраст под 12 години. Освен това, стойностите на системния клирънс са по-високи при по-малки деца и намаляват с възрастта, доближавайки се до стойностите при възрастни около 12-годишна възраст. Поради тези разлики препоръчителната доза ламивудин при деца (на възраст над три месеца и с телесно тегло по-малко от 30 kg) е 4 mg/kg два пъти дневно. Тази доза води до средна AUC<sub>0-12</sub> в диапазона от приблизително 3 800 до 5 300 ng h/ml. Скорошни находки са показали, че експозицията при деца на възраст <6 години може да бъде намалена с около 30 % в сравнение с други възрастови групи. По този въпрос се очакват допълнителни данни. Понастоящем наличните данни не показват ламивудин да е по-малко ефикасен при тази възрастова група.

### *Фармакокинетика по време на бременност*

Фармакокинетиките на ламивудин и зидовудин при бременни са подобни на тези при небременни жени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Клинично значимите ефекти на ламивудин и зидовудин в комбинация са анемия, неутропения и левкопения.

#### *Мутагенност и карциногенност*

Нито ламивудин, нито зидовудин са мутагенни при изследвания върху бактерии, но както други нуклеозидни аналози, те инхибират клетъчната ДНК репликация в изследвания *in vitro* при бозайници, като например тест с миши лимфом.

*In vivo* проучвания ламивудин не е показал генотоксичност при дози, които дават плазмени концентрации до 40-50 пъти по-високи от клиничните плазмени нива. Зидовудин е показал кластогенен ефект при многократно перорално приложение в микронуклеарен тест при мишки. Наблюдавано е също така, че лимфоцити от периферна кръв на пациенти с HIV, лекувани със зидовудин, съдържат по-висок брой хромозомни разкъсвания.

Основно проучване е показало, че зидовудин се инкорпорира в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително и при бременни жени, приемащи зидовудин за лечение на инфекция с HIV-1 или за предпазване от предаване на вируса от майката към детето. Зидовудин се инкорпорира и в ДНК на левкоцити от кръв от пъпна връв при новородени от майки, лекувани със зидовудин. Проведено е проучване за трансплацентарната генотоксичност при маймуни, сравняващо ефектите на приложен самостоятелно зидовудин и комбинация от зидовудин и ламивудин при експозиция, еквивалентна на тази при хора. Проучването е показало, че фетусите подложени *in utero* на действието на комбинацията са с повишено ниво на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК при множество от органите им. При тях е наблюдавано и по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с фетусите, подложени само на действието на зидовудин. Клиничното значение на тези факти не е изяснено.

Карциногенният потенциал на комбинацията от ламивудин и зидовудин не е проучван.

Дългосрочни проучвания за карциногенност при перорално приложение на ламивудин при плъхове и мишки не са показали карциногенен потенциал.

В проучвания за карциногенност при мишки и плъхове, след перорален прием на зидовудин, след дълъг период от време е било установено развитие на вагинални епителни тумори. Последвалите интравагинални проучвания за карциногенност потвърждават хипотезата, че развитието на вагинални тумори е в резултат от продължителната експозиция на епитела на влагалището на високи дози неметаболизиран зидовудин в урината при гризачи. При двата пола на двата изследвани вида, не са установени други тумори, свързани със зидовудин.

Допълнително при мишки са проведени две проучвания за трансплацентарна карциногенност. В едно проучване, проведено от Националния онкологичен институт на САЩ (US National Cancer Institute) е приложен зидовудин при максимална поносима доза при бременни мишки от 12 до 18 гестационен ден. Една година след раждането, при поколението с експозиция на най-високата доза (420 mg/kg телесно тегло при раждането) е установено повишение на честотата на тумори на белия дроб, черния дроб и женските полови органи.

Във второ проучване при мишки е прилаган зидовудин при дози 40 mg/kg в продължение на 24 месеца, с начало на експозицията пренатално от 10-ти гестационен ден. Находките, свързани с лечението, се ограничават до късно развитие на епителни вагинални тумори, наблюдавани с честота и време на поява, подобни на тези при стандартното проучване за карциногенност след перорално приложение. Така второто проучване не дава доказателства за действието на зидовудин като трансплацентарен карциноген.

От тези данни може да се предположи, че потенциалната клинична полза надвишава карциногенния риск при хора, въпреки че клиничното значение на тези резултати не е известно.

В проучвания за репродуктивна токсичност е установено, че ламивудин предизвиква увеличаване на случаите на ранна ембрионална смърт при зайци при относително ниски системни експозиции, сравнени с тези при хора, но не и при плъхове дори при много високи системни експозиции. Зидовудин има подобно действие и при двата вида, но само при много високи системни експозиции. В проучвания при животни ламивудин не е тератогенен. При токсични за майката дози, зидовудин, приложен при плъхове по време на органогенезата, води до повишена честота на малформациите, но няма доказателства за фетални малформации при приложение на по-ниски дози.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*

Целулоза, микрокристална

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Натриев стеарилфумарат

*Филмово покритие на таблетката*

Хипромелоза 3сР

Хипромелоза 6сР

Полисорбат 80

Макрогол 400

Титанов диоксид Е171

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери:

ОРА/Al/PVC-алуминиеви блистери

Опаковка за таблетки:

Бели, непрозрачни опаковки от HDPE, с бели непрозрачни, защитени от деца, полиетиленови капачки на винт, с алуминиева обкатка.

Всеки вид опаковка съдържа 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 02 март 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 19 ноември 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Великобритания

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Германия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба ще подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт в съответствие с изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ - БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg филмирани таблетки  
ламивудин/зидовудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа  
ламивудин 150 mg  
зидовудин 300 mg

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ламивудин/Зидовудин Teva

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg филмирани таблетки  
ламивудин/зидовудин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg филмирани таблетки  
ламивудин/зидовудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа  
ламивудин 150 mg  
зидовудин 300 mg

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ,  
АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ламивудин/Зидовудин Teva

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ЗА ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg fфилмирани таблетки  
ламивудин/зидовудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа  
ламивудин 150 mg  
зидовудин 300 mg

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Ламивудин/Зидовудин Teva 150 mg/300 mg филмирани таблетки lamivudine/zidovudine (ламивудин/зидовудин)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ламивудин/Зидовудин Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ламивудин/Зидовудин Teva
3. Как да приемате Ламивудин/Зидовудин Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ламивудин/Зидовудин Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ламивудин/Зидовудин Teva и за какво се използва

**Ламивудин/Зидовудин Teva се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни и деца.**

Ламивудин/Зидовудин Teva съдържа две активни съставки, които се използват за лечение на ХИВ инфекция: ламивудин и зидовудин. И двете принадлежат към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Ламивудин/Зидовудин Teva не излекува напълно ХИВ инфекцията: той намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така, увеличава броя на CD<sub>4</sub> клетките в кръвта. CD<sub>4</sub> клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за поддържане на имунната система в състояние да може да се бори с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ламивудин/Зидовудин Teva

##### Не приемайте Ламивудин/Зидовудин Teva

- ако сте алергични към ламивудин или зидовудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6*)
- ако имате много малък брой червени кръвни клетки (*анемия*) или много малък брой бели кръвни клетки (*неутропения*).

**Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако смятате, че някое от гореизброените се отнася до Вас.**

### **Обърнете специално внимание при употребата на Ламивудин/Зидовудин Teva**

Някои хора, които приемат Ламивудин/Зидовудин Teva или други комбинирани терапии за лечение на ХИВ са изложени на повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции. Трябва да познавате допълнителните рискове:

- ако някога сте имали **заболяване на черния дроб**, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В, не трябва да прекъсвате лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva без указания от Вашия лекар, тъй като хепатитът може да се появи отново).
- ако имате **заболяване на бъбреците**
- ако сте със значително **наднормено тегло** (особено ако сте жена).

**Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.** Вашият лекар ще прецени дали активните вещества са подходящи за Вас. Докато приемате лекарството, може да се наложи да Ви се правят допълнителни изследвания, включително и кръвни изследвания. За повече информация вижте точка 4.

### **Наблюдавайте се за поява на значими симптоми**

Някои хора, приемащи лекарства за лечение на ХИВ инфекция развиват други състояния, които може да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да се наблюдавате, докато приемате Ламивудин/Зидовудин Teva.

**Прочетете информацията в “Други възможни нежелани реакции от комбинирана терапия за лечение на ХИВ инфекция” в точка 4 на тази листовка.**

### **Пазете останалите хора**

ХИВ инфекцията се разпространява чрез сексуален контакт с човек, който е заразен или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия.

Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

### **Други лекарства и Ламивудин/Зидовудин Teva**

**Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства**, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате някое ново лекарство, докато се лекувате с Ламивудин/Зидовудин Teva.

### **Тези лекарства не трябва да се прилагат едновременно с Ламивудин/Зидовудин Teva:**

- други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, които се използват за лечение на **ХИВ инфекция или на хепатит В инфекция**
- емтрицитабин, който се използва за лечение на **ХИВ инфекция**
- ставудин или залцитабин, които се използват за лечение на **ХИВ инфекция**
- рибавирин или инжекционен ганцикловир, който се използва за лечение на **вирусни инфекции**
- високи дози от антибиотика **ко-тримоксазол**

**Кажете на Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.**

**Някои лекарства може да повишат риска от развитие на нежелани реакции или да ги влошат.** Такива лекарства са:

- натриев валпроат, за лечение на **епилепсия**
- интерферон, за лечение на **вирусни инфекции**
- пириметамин, за лечение на **малария** и други паразитни инфекции

- дапсон, за профилактика на **пневмония** и за лечение на кожни инфекции
- флуконазол или флуцитозин, за лечение на **гъбични инфекции** като **кандида**
- пентамидин или атоваквон, за лечение на паразитни инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана пневмоцистна пневмония (**РСР**)).
- амфотерицин или ко-тримоксазол, за лечение на **гъбични и бактериални инфекции**
- пробенецид, за лечение на **подагра** и сходни състояния, както и приложението му с някои антибиотици за засилване на ефекта им
- **метадон**, използван като **заместител на хероина**
- винкристин, винбластин или доксорубицин за лечение на **рак**

**Кажете на Вашия лекар**, ако приемате някое от посочените по-горе лекарства.

### **Някои лекарства взаимодействат с Ламивудин/Зидовудин Teva**

Такива лекарства са:

- **klarитромицин**, антибиотик  
ако приемате klarитромицин, приемете дозата най-малко 2 часа преди или след прием на Ламивудин/Зидовудин Teva.
- **фенитоин** за лечение на **епилепсия**  
**Кажете на Вашия лекар**, ако приемате фенитоин. Може да се наложи Вашият лекар да Ви проследява, докато приемате Ламивудин/Зидовудин Teva.
- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи **сорбитол и други захарни алкохоли** (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно.  
**Уведомете Вашия лекар** или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Бременност**

Ако сте бременна, забременеете или планирате да забременеете, трябва да уведомите за това Вашия лекар, за да обсъдите ползите и рисковете от приема на Ламивудин/Зидовудин Teva за Вас и за детето Ви.

Ламивудин/Зидовудин Teva и подобните на него лекарства може да причинят нежелани реакции при неродените бебета. Ако по време на бременността сте приемали Ламивудин/Зидовудин Teva, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции..

### **Кърмене**

**ХИВ-позитивните жени не трябва да кърмят**, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Ламивудин/Зидовудин Teva може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите:

**Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.**

### **Шофиране и работа с машини**

Ламивудин/Зидовудин Teva може да предизвика **замаяност** и има други нежелани реакции, които може да намалят бдителността Ви.

**Не шофирайте и не работете с машини**, ако не се чувствате добре.

## **3. Как да приемате Ламивудин/Зидовудин Teva**

**Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Поглъщайте таблетките Ламивудин/Зидовудин Teva с малко вода. Ламивудин/Зидовудин Teva може да се приема със или без храна.

Ако не можете да поглъщате таблетката(ите), може да ги разтрошите и да ги смесите с малко количество храна или напитка и веднага приемете цялата доза.

#### **Поддържайте постоянен контакт с Вашия лекар.**

Ламивудин/Зидовудин Teva помага Вашето заболяване да бъде под контрол. Вие трябва да го приемате всеки ден, за да се предпазите от влошаване на заболяването. Въпреки приема му, все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

**Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Ламивудин/Зидовудин Teva без да сте се посъветвали с него.**

#### **Колко да приемате**

**Възрастни и деца с телесно тегло 30 kg или повече:**

**Обичайната доза Ламивудин/Зидовудин Teva е една таблетка два пъти дневно.**

Приемайте таблетките по едно и също време като оставяте интервал от приблизително 12 часа между приемите.

#### **Деца с телесно тегло между 21 и 30 kg**

Обичайната начална доза Ламивудин/Зидовудин Teva е половин таблетка ( $\frac{1}{2}$ ) приемана сутрин и една цяла таблетка приемана вечер.

#### **Деца с телесно тегло между 14 и 21 kg**

Обичайната начална доза Ламивудин/Зидовудин Teva е половин таблетка ( $\frac{1}{2}$ ) приемана сутрин, и половин таблетка ( $\frac{1}{2}$ ) приемана вечер.

При децата с телесно тегло под 14 kg, ламивудин и зидовудин (съставките на Ламивудин/Зидовудин Teva) трябва да се приемат поотделно.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ламивудин/Зидовудин Teva**

Ако случайно сте приели прекалено висока доза Ламивудин/Зидовудин Teva, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или потърсете Бърза помощ за съвет.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Ламивудин/Зидовудин Teva**

Ако пропуснете да приемете доза от лекарството, вземете я веднага след като си спомните и продължете приема както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Лечение с Ламивудин/Зидовудин Teva често причинява загуба на мастна тъкан по краката, ръцете и лицето (липоатрофия). Тази загуба на мастна тъкан не е напълно обратима след преустановяване на лечението със зидовудин. Вашият лекар ще проследява за симптоми на липоатрофия. Кажете на Вашия лекар, ако забележите загуба на мастна тъкан по краката, ръцете или лицето си. При настъпване на тези признаци, лечението с Ламивудин/Зидовудин Teva трябва да се преустанови и да Ви се назначи друго лечение за ХИВ.

При лечение на ХИВ инфекция не винаги е възможно да се установи дали настъпилите нежелани реакции се дължат на Ламивудин/Зидовудин Teva, на останалите лекарства, които приемате по същото време, или на ХИВ заболяването. **Затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

**Заедно с изброените по-долу нежелани реакции при прием на Ламивудин/Зидовудин Teva,** при прием на комбинирана терапия за лечение на ХИВ може да се развият други състояния.

Важно е да прочетете информацията в по-долу в тази точка “Други възможни нежелани реакции при прием на комбинирана терапия за ХИВ”.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти:

- главоболие
- гадене.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 10 пациенти:

- повръщане
- диария
- стомашни болки
- липса на апетит
- замаяност
- умора, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо неразположение
- трудно заспиване (*безсъние*)
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- кашлица
- раздразнен или течащ нос
- кожен обрив
- косопад (*алопеция*).

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания са:

- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или нисък брой на белите кръвни клетки (*неутропения* или *левкопения*)
- повишаване нивата на чернодробните ензими
- повишаване количеството на *билирубина* (вещество произвеждано в черния дроб) в кръвта, което може да придаде жълт цвят на кожата Ви.

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 100 пациенти:

- задух
- газове (*флатуленция*)
- сърбеж

- мускулна слабост.

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания са:

- намаляване броя на клетките, които участват в съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*) или на всички кръвни клетки (*панцитопения*).

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти:

- сериозна алергична реакция, която води до подуване на лицето, езика или гърлото, което може да предизвика затруднение в гълтането или дишането
- чернодробни нарушения, като жълтеница, увеличен или тлъст черен дроб, възпаление (*хепатит*)
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта; *вижте следващата точка „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ*)
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- болка в областта на гръдния кош; заболяване на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*)
- припадъци (*гърчове*)
- усещане за потиснатост или тревожност, невъзможност за концентриране, сънливост
- нарушено храносмилане, нарушаване на вкуса
- промени в цвета на ноктите, кожата или лигавицата във вътрешността на устата
- грипopodobни симптоми – втрисане и изпотяване
- усещане за мравучкане по кожата
- чувство на слабост в крайниците
- разкъсване на мускулна тъкан
- изтръпване
- по-често уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже.

Редки нежелани реакции, които може да се проявят при кръвните изследвания са:

- повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза
- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*чиста аплазия на червените кръвни клетки*).

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти

Много рядка нежелана реакция, която може да се прояви в кръвните изследвания е:

- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени или бели кръвни клетки (*апластична анемия*).

**Ако развиете нежелани реакции**

**Кажете на Вашия лекар или фармацевт** ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

**Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ**

Комбинираната терапия, включително Ламивудин/Зидовудин Тева може да доведе до развитие на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

**Стари инфекции може да се развият отново**

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато тези хора започнат лечение, те може да установят, че стари скрити инфекции се



развиват отново, като причиняват признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми най-вероятно се причиняват от засилване на имунната система на организма, така че тялото започва да се бори с тези инфекции.

Освен опортюнистични инфекции, следа като започнете да приемате лекарства за лечение на Вашата ХИВ инфекция, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здрава тъкан на тялото). Автоимунните нарушения могат да се появят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва от ръцете и краката и преминава към тялото, сърцебиене, тремор или повишена активност, моля уведомете незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Ако при Вас се проявят симптоми на инфекция, докато приемате Ламивудин/Зидовудин Teva:

**Кажете на Вашия лекуващ лекар незабавно.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

### **Лактатната ацидоза е рядка, но сериозна нежелана реакция**

Някои хора, които приемат Ламивудин/Зидовудин Teva развиват състояние, наречено лактатна ацидоза, придружена от увеличен черен дроб.

Лактатната ацидоза се причинява от натрупване на млечна киселина в организма. Тя е рядко състояние. Ако се появи, обикновено се развива няколко месеца след започване на лечението. Може да е животозастрашаваща като води до недостатъчност на вътрешните органи. Лактатната ацидоза се развива с по-голяма вероятност при хора, които имат чернодробно заболяване или при хора със затлъстяване (значително наднормено тегло), особено при жени.

#### **Признаците на лактатната ацидоза включват:**

- дълбоко, бързо, затруднено дишане
- сънливост
- изтръпване или слабост на крайниците
- гадене, повръщане
- стомашна болка.

По време на лечението Ви, Вашият лекар ще Ви проследява за признаци на лактатна ацидоза. Ако имате някой от изброените по-горе симптоми или някакви други симптоми, които Ви притесняват:

**Обърнете се към Вашия лекуващ лекар възможно най-скоро.**

### **Вие може да имате проблеми с костите**

При някои хора, които приемат комбинирана терапия за ХИВ, се развива заболяване, наречено остеонекроза. При това заболяване част от костната тъкан умира поради намалено кръвоснабдяване на костта. Вероятността за развитие на това заболяване е по-висока при пациенти

- ако са приемали комбинирана терапия за по-продължителен период от време
- ако приемат и противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумират алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

#### **Признаците на остеонекроза включват:**

- скованост на ставите
- болка (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)
- затруднено придвижване.

Ако забележите някой от тези симптоми:

**Уведомете Вашия лекар.**

**Други реакции, които може да се проявят при кръвните Ви изследвания**

Комбинираната терапия за ХИВ може да предизвика:

- повишени нива на млечна киселина в кръвта, което в редки случаи може да доведе до развитие на лактатна ацидоза.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Ламивудин/Зидовудин Teva**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Ламивудин/Зидовудин Teva след срока на годност, отбелязан върху опаковката или картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Ламивудин/Зидовудин Teva**

- Активните вещества са ламивудин 150 mg и зидовудин 300 mg.
- Другите съставки са: ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), натриев стеарилфумарат. Филмово покритие: хипромелоза 3сР, хипромелоза 6сР, полисорбат 80, макрогол 400, титанов диоксид (E171).

**Как изглежда Ламивудин/Зидовудин Teva и какво съдържа опаковката**

Бяла, с форма на капсула, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта – гравирана с “L/Z” от едната страна и “150/300” от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Ламивудин/Зидовудин Teva се предлага в алуминиеви блистери или в опаковка за таблетки от HDPE, съдържаща 60 таблетки.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

#### **Производители**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Великобритания

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvija  
Tel: +371 67323666

**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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.