

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Lamivudin und Zidovudin allein oder in Kombination berichtet. Bei vielen Symptomen ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Lamivudin, Zidovudin oder einem anderen zur HIV-Therapie angewendeten Arzneimittel stehen oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Da Lamivudin/Zidovudin Teva Lamivudin und Zidovudin enthält, können Nebenwirkungen in der Art und Schwere wie sie bei den beiden einzelnen Stoffen auftreten, erwartet werden. Es gibt keinen Hinweis auf eine verstärkte Toxizität als Folge der gleichzeitigen Einnahme beider Arzneistoffe.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Zidovudin wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Zidovudin wurde mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Zusammenhang gebracht. Dieser zeigt sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß. Patienten, die Lamivudin/Zidovudin Teva anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Lamivudin/Zidovudin Teva nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Lamivudin

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
Sehr selten: Erythroblastopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Laktatazidose

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit

Sehr selten: Periphere Neuropathien (oder Parästhesien)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, nasale Symptome

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall

Selten: Pankreatitis, Anstieg der Serumamylase

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT)

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Alopezie

Selten: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden

Selten: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

Zidovudin

Das Nebenwirkungsprofil ist bei Jugendlichen und Erwachsenen ähnlich. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören Anämie (bei der Bluttransfusionen erforderlich sein können), Neutropenie und Leukopenie. Diese Blutbildveränderungen traten vermehrt bei hohen Dosierungen (1200-1500 mg/Tag) auf, sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (besonders, wenn die Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert war) und insbesondere bei CD4-Zellwerten von unter 100/mm³ (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenien sind häufiger bei bestehender verminderter Neutrophilen-Konzentration oder Anämie und bei bestehenden niedrigen Vitamin-B₁₂-Werten zu Beginn der Zidovudin-Therapie.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Neutropenie und Leukopenie

Gelegentlich: Thrombozytopenie und Panzytopenie (mit Knochenmarkhypoplasie)

Selten: Erythroblastopenie

Sehr selten: aplastische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Laktatazidose in Abwesenheit von Hypoxämie, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Angst und Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel

Selten: Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Konvulsionen

Herzerkrankungen

Selten: Kardiomyopathie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall

Gelegentlich: Flatulenz

Selten: Pigmentierung der Mundschleimhaut, Geschmacksstörungen und Dyspepsie, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin im Blut

Selten: Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem und Juckreiz

Selten: Pigmentierung der Nägel und der Haut, Nesselsucht und Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

Gelegentlich: Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: häufiges Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Unwohlsein

Gelegentlich: Fieber, allgemeines Schmerzgefühl und Asthenie

Selten: Schüttelfrost, Brustschmerzen und ein grippeähnliches Syndrom

Die vorliegenden Daten aus Placebo-kontrollierten und offenen Studien zeigen, dass die Inzidenz von Übelkeit und anderen der oben genannten häufig berichteten klinischen Erscheinungen durchwegs während der ersten Wochen der Therapie mit Zidovudin abnimmt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Lamivudin/Zidovudin Teva sind begrenzt. Nach einer akuten Überdosierung mit Zidovudin oder Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer denen festgestellt, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben wurden.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie zu verabreichen. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Hämodialyse und Peritonealdialyse scheinen nur einen begrenzten Effekt auf die Elimination von Zidovudin zu haben, beschleunigen aber die Elimination des Glucuronidmetaboliten. Für weitere detaillierte Informationen sollte der Arzt auf die Fachinformationen zu Lamivudin und Zidovudin zurückgreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC Code: J05AR01.

Lamivudin und Zidovudin sind Nukleosidanaloga, die Aktivität gegen HIV aufweisen. Lamivudin ist zusätzlich gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) wirksam. Beide Arzneimittel werden intrazellulär zu ihren aktiven Metaboliten Lamivudin-5'-Triphosphat (TP) beziehungsweise Zidovudin-5'-TP metabolisiert. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einem Kettenabbruch bei der reversen Transkription des Virus. Lamivudin-5'-Triphosphat und Zidovudin-5'-Triphosphat sind *in vitro* selektive Inhibitoren der HIV-1- und HIV-2-Replikation; Lamivudin ist auch gegen Zidovudin-resistente klinische HIV-Isolate aktiv. Für Lamivudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin und Nevirapin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet. Für Zidovudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin und Interferon-alpha) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen *in vitro* eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen

Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.

In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.

Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die *In-vitro*-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.

Lamivudin weist *in vitro* eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie einer Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf. Die Resistenz gegenüber Thymidinanaloga (zu denen Zidovudin gehört) ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu 6 spezifischen Mutationen der reversen Transkriptase des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht. Die Viren erwerben eine phänotypische Resistenz gegenüber Thymidinanaloga durch Kombination der Mutationen an Codon 41 und 215 oder durch Akkumulation von mindestens 4 der 6 genannten Mutationen. Diese Thymidinanaloga-Mutationen allein führen nicht zu einer starken Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung der anderen zugelassenen Reverse-Transkriptase-Hemmer ermöglicht.

Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber Zidovudin und allen anderen zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der reversen Transkriptase des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von 6 zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt.

Klinische Erfahrung

In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.

Lamivudin und Zidovudin werden als Bestandteile einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen der gleichen (NRTI) oder anderer Klassen (PI, nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase) breit angewendet.

Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.

Befunde aus klinischen Studien zeigen, dass Lamivudin zusammen mit Zidovudin das Auftreten Zidovudin-resistenter Isolate bei Patienten, die zuvor keine antiretrovirale Behandlung erhalten hatten, verzögert. Patienten, die Lamivudin und Zidovudin mit oder ohne weitere zusätzliche antiretrovirale Begleittherapien erhalten und bei denen die M184V-Mutante bereits aufgetreten ist, eine Verzögerung im Auftreten von Mutationen erfahren, die Resistenz gegen Zidovudin und Stavudin (Thymidin-Analoga-Mutationen; TAM) verleihen.

Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV *in vitro* gegen Lamivudin und Zidovudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin und Zidovudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.

Die Wirksamkeit von Lamivudin in Dosierungen von 100 mg einmal täglich zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion (weitere Einzelheiten siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Lamivudin 100 mg) wurde ebenfalls gezeigt. Für die Behandlung einer HIV-Infektion ist jedoch nur die tägliche Gabe von 300 mg Lamivudin (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) belegt.

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei HIV infizierten Patienten, die zusätzlich mit HBV infiziert sind, wurde nicht speziell untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin und Zidovudin werden gut aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80-85 % für Lamivudin und 60-70 % für Zidovudin.

In einer Bioäquivalenzstudie wurde Lamivudin/Zidovudin mit der Kombination aus Lamivudin 150 mg Tabletten und Zidovudin 300 mg Tabletten verglichen. Auch der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption wurden untersucht. Es zeigte sich, dass Lamivudin/Zidovudin Teva bei nüchternen Probanden bioäquivalent zu Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg, die als Monopräparate in Kombination angewendet wurden, war.

Nach einmaliger Einnahme von Lamivudin/Zidovudin durch gesunde Probanden betragen die mittleren C_{max} -Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin und Zidovudin 1,6 µg/ml (32 %) bzw. 2,0 µg/ml (40 %), die entsprechenden AUC-Werte betragen 6,1 µg h/ml (20 %) und 2,4 µg h/ml (29 %). Die medianen t_{max} -Werte für Lamivudin und Zidovudin betragen 0,75 (0,50-2,00) Stunden bzw. 0,50 (0,25-2,00) Stunden. Das Ausmaß der Lamivudin- und Zidovudin-Absorption (AUC_{∞}) und die geschätzten Halbwertszeiten nach Anwendung von Lamivudin/Zidovudin mit der Nahrung waren verglichen zu der bei nüchternen Probanden ähnlich, auch wenn die Absorptionsraten (C_{max} , t_{max}) verzögert waren. Basierend auf diesen Daten kann Lamivudin/Zidovudin sowohl zusammen als auch unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung auch nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin bzw. Zidovudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 1,3 l/kg bzw. 1,6 l/kg beträgt. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über den therapeutischen Dosierungsbereich und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaalbumin (< 36 % an Serumalbumin in *In-vitro* Studien). Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin beträgt 34 bis 38 %. Wechselwirkungen durch

eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung werden für Lamivudin/Zidovudin Teva nicht erwartet.

Die Daten zeigen, dass Lamivudin und Zidovudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar sind. Das durchschnittliche Verhältnis von Cerebrospinalflüssigkeit zur Serum-Lamivudin- bzw. Zidovudin-Konzentration betrug 2-4 Stunden nach der oralen Anwendung ca. 0,12 bzw. 0,5. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Biotransformation

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird in unveränderter Form vor allem renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5-10 %) und der niedrigen Plasmaproteinbindung gering.

Der Hauptmetabolit von Zidovudin sowohl im Plasma als auch im Urin ist das 5'-Glucuronid. 50-80 % der angewendeten Dosis werden als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. 3'-Amino-3'-Desoxythymidin (AMT) wurde als weiterer Metabolit von Zidovudin nach intravenöser Verabreichung identifiziert.

Elimination

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (> 70 %). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Elimination von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinflusst wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nach intravenöser Gabe von Zidovudin wurde eine mittlere terminale Plasma-Halbwertszeit von ca. 1,1 Stunden gemessen. Die mittlere totale Clearance betrug 1,6 l/h/kg, die renale Clearance von Zidovudin wird auf 0,34 l/h/kg geschätzt, was auf glomeruläre Filtration und aktive renale Ausscheidung über die Nieren hindeutet. Die Zidovudinspiegel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung erhöht.

Pharmakokinetik bei Kindern

Das pharmakokinetische Profil von Zidovudin bei Kindern mit einem Alter von über 5-6 Monaten ist ähnlich dem von Erwachsenen. Zidovudin wird aus dem Darm gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit lag bei Erwachsenen und Kindern in allen geprüften Dosisstufen bei 60-74 %, im Mittel bei 65 %. Die $C_{ss,max}$ -Werte betragen 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) nach einer Dosis von 120 mg Zidovudin (in Lösung)/m² Körperoberfläche und 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) nach 180 mg/m² Körperoberfläche. Dosierungen von 180 mg/m² viermal am Tag bei Kindern führten zu einer ähnlichen systemischen Exposition (AUC über 24 Stunden von 40,0 h · μ M oder 10,7 h · μ g/ml) wie Dosierungen von 200 mg sechsmal am Tag bei Erwachsenen (40,7 h · μ M oder 10,9 h · μ g/ml).

Bei sechs HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 13 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Zidovudin im Plasma nach Gabe von 120 mg/m² Zidovudin dreimal täglich und nochmals nach Wechsel auf 180 mg/m² zweimal täglich geprüft. Die systemische Exposition (AUC/Tag bzw. C_{max}) im Plasma war nach Gabe des zweimal täglichen Schemas vergleichbar der nach Gabe der gesamten Tagesdosis verteilt auf 3 Einzelgaben [Bergshoeff, 2004].

Im Allgemeinen ist die Pharmakokinetik von Lamivudin bei pädiatrischen Patienten der bei Erwachsenen vergleichbar. Jedoch war die absolute Bioverfügbarkeit (ungefähr 55-65 %) bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verringert. Zusätzlich war die systemische Clearance bei jüngeren Patienten höher und verringerte sich mit dem Lebensalter, bis um das 12. Lebensjahr herum

die Erwachsenenwerte erreicht wurden. Auf Grund dieser Unterschiede beträgt die empfohlene Dosis für Lamivudin bei Kindern (ab einem Alter von mehr als 3 Monaten und einem Gewicht von weniger als 30 kg) 4 mg/kg zweimal täglich. Bei dieser Dosis wird eine durchschnittliche AUC_{0-12} von ungefähr 3.800 bis 5.300 ng · h/ml erreicht. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Exposition bei Kindern < 6 Jahren im Vergleich zu anderen Altersgruppen um etwa 30 % reduziert sein könnte. Weitere Daten zu diesem Sachverhalt werden derzeit erwartet. Die gegenwärtig **verfügbaren** Daten weisen nicht darauf hin, dass Lamivudin in dieser Altersgruppe weniger wirksam sein könnte.

Pharmakokinetik bei Schwangeren

Die Pharmakokinetik von Lamivudin und Zidovudin war ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Klinisch relevante Wirkungen von Lamivudin und Zidovudin in Kombination sind Anämie, Neutropenie und Leukopenie.

Mutagenität und Karzinogenität

Weder Lamivudin noch Zidovudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test.

Lamivudin zeigte in *In-vivo*-Studien mit Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40–50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Zidovudin zeigte nach mehrfacher oraler Verabreichung im Mikrokerntest an Mäusen klastogene Wirkungen. Bei einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von Patienten mit erworbenem Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), die Zidovudin erhielten, wurde eine erhöhte Anzahl von Chromosomenbrüchen beobachtet.

Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnehmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen mit Zidovudin behandelter Mütter inkorporiert. In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Lamivudin und Zidovudin wurde nicht untersucht.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential.

In Studien zur Karzinogenität mit Zidovudin nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten wurden spät auftretende vaginale Epitheltumore beobachtet. In einer später durchgeführten Studie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass die Vaginaltumore das Ergebnis der lang andauernden lokalen Einwirkung des hochkonzentrierten, unmetabolisierten Zidovudins im Urin auf das vaginale Epithel der Nager ist. Unabhängig vom Geschlecht oder der Spezies wurden keine weiteren auf Zidovudin zurückzuführenden Tumore beobachtet.

Zusätzlich wurden zwei transplazentale Karzinogenitätsstudien an Mäusen durchgeführt. In einer Studie, die vom National Cancer Institute der USA durchgeführt wurde, wurde Zidovudin in den

maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde ein Anstieg der Tumorraten in der Lunge, der Leber und im weiblichen Genitaltrakt der Nachkommenschaft, die der höchsten Dosierung (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt war, festgestellt.

In einer zweiten Studie wurde Zidovudin 24 Monate lang in Dosen bis zu 40 mg/kg an Mäuse verabreicht, wobei die Verabreichung am 10. Schwangerschaftstag begann. Die durch die Behandlung bedingten Befunde waren auf spät auftretende vaginale Epitheltumore begrenzt. Diese wurden in einer ähnlichen Rate und zu einem ähnlichen Zeitpunkt beobachtet, wie in der oralen Standardstudie zur Karzinogenität. Die zweite Studie lieferte daher keinen Beweis, dass Zidovudin als ein transplazentales Karzinogen wirkt.

Obgleich die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität führte Lamivudin bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird, zu einer Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, selbst bei sehr hoher systemischer Exposition. Zidovudin zeigte bei beiden Tierspezies eine ähnliche Wirkung, aber nur bei sehr hoher systemischer Exposition. Lamivudin wirkte in Studien am Tier nicht teratogen. Maternaltoxische Dosen von Zidovudin führten bei Ratten während der Organogenese zu einer erhöhten Rate von Missbildungen bei den Feten. Bei niedrigeren Dosen wurden hingegen keine Hinweise auf fetale Missbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Hypromellose (E460) 3cP
Hypromellose (E460) 6cP
Polysorbat 80
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen:
OPA/Aluminium/PVC-Aluminium Blisterpackungen

Behältnisse:

Behältnisse aus weißem, lichtundurchlässigem HDPE mit weißem, lichtundurchlässigem, kindergesichertem Polyethylen-Schraubverschluss mit Aluminium-Versiegelung.

Jede Packung enthält 60 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg Filmtabletten

Lamivudin/Zidovudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält

Lamivudin 150 mg

Zidovudin 300 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/663/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lamivudin/Zidovudin Teva

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg Filmtabletten
Lamivudin/Zidovudin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg Filmtabletten
Lamivudin/Zidovudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält
Lamivudin 150 mg
Zidovudin 300 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/663/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lamivudin/Zidovudin Teva

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PRIMÄRVERPACKUNG/BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg Filmtabletten
Lamivudin/Zidovudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält
Lamivudin 150 mg
Zidovudin 300 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/663/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lamivudin/Zidovudin Teva 150 mg/300 mg Filmtabletten Lamivudin/Zidovudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lamivudin/Zidovudin Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva beachten?
3. Wie ist Lamivudin/Zidovudin Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lamivudin/Zidovudin Teva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lamivudin/Zidovudin Teva und wofür wird es angewendet?

Lamivudin/Zidovudin Teva wird zur Behandlung der HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt.

Lamivudin/Zidovudin Teva enthält zwei Wirkstoffe, die zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden: Lamivudin und Zidovudin. Diese Wirkstoffe gehören zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)* genannt werden.

Lamivudin/Zidovudin Teva kann Ihre HIV-Infektion nicht vollständig heilen; es senkt die Viruslast in Ihrem Körper und hält sie auf einem niedrigen Wert. Es steigert auch die CD4-Zellzahl in Ihrem Blut. CD4-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die Ihrem Körper beim Kampf gegen Infektionen helfen.

Nicht jeder spricht gleich auf die Behandlung mit Lamivudin/Zidovudin Teva an. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva beachten?

Lamivudin/Zidovudin Teva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lamivudin oder Zidovudin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine **sehr geringe Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)** oder **sehr geringe Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie)** haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Personen, die Lamivudin/Zidovudin Teva oder andere HIV-Kombinationstherapien einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie jemals eine **Lebererkrankung** hatten, einschließlich einer Hepatitis B oder C (falls Sie an einer Hepatitis-B-Infektion leiden, setzen Sie Lamivudin/Zidovudin Teva keinesfalls ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da Sie einen Hepatitis-Rückfall erleiden könnten)
- wenn Sie an einer **Nierenerkrankung** leiden
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind). **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.** Ihr Arzt wird entscheiden, ob diese Wirkstoffe für Sie geeignet sind. In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihr Arzneimittel einnehmen. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere –auch schwerwiegende– Erkrankungen auftreten. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Lamivudin/Zidovudin Teva einnehmen.

Lesen Sie die Information unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Gebrauchsinformation.

Schützen Sie andere Menschen

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Lamivudin/Zidovudin Teva einnehmen.

Folgende Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Lamivudin/Zidovudin Teva angewendet werden:

- andere Lamivudin-enthaltende Arzneimittel, zur Behandlung der **HIV-Infektion** oder der **Hepatitis-B-Infektion**
- Emtricitabin, zur Behandlung der **HIV-Infektion**
- Stavudin oder Zalcitabin, zur Behandlung der **HIV-Infektion**
- Ribavirin oder über die Vene verabreichtes Ganciclovir, zur Behandlung **viraler Infektionen**
- hohe Dosen von **Cotrimoxazol**, einem Antibiotikum
- Cladribin, zur Behandlung der **Haarzell-Leukämie**.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.

Einige Arzneimittel können die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten oder Nebenwirkungen verstärken.

Dazu gehören:

- Natriumvalproat, zur Behandlung der **Epilepsien**
- Interferon, zur Behandlung **viraler Infektionen**
- Pyrimethamin, zur Behandlung von **Malaria** und anderen parasitären Infektionen
- Dapson, zur Vorbeugung einer **Lungenentzündung** und zur Behandlung von Hautinfektionen
- Fluconazol oder Flucytosin, zur Behandlung von **Pilzinfektionen** wie **Candida**

- Pentamidin oder Atovaquon, zur Behandlung parasitärer Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als **PCP** bezeichnet)
- Amphotericin oder Cotrimoxazol, zur Behandlung von **Pilzinfektionen und bakteriellen Infektionen**
- Probenecid, zur Behandlung von **Gicht** und ähnlichen Zuständen, auch bei gemeinsamer Gabe mit einigen Antibiotika zur Verbesserung von deren Wirksamkeit
- **Methadon**, zur **Heroin-Substitution**
- Vincristin, Vinblastin oder Doxorubicin, zur **Krebs**-Behandlung.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Wechselwirkungen einiger Arzneimittel mit Lamivudin/Zidovudin Teva

Zu diesen gehören:

- **Clarithromycin**, ein Antibiotikum
Wenn Sie Clarithromycin einnehmen, nehmen Sie Ihre Dosis mindestens 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva ein.
- **Phenytoin**, zur Behandlung der **Epilepsie**.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Phenytoin einnehmen. Ihr Arzt kann eine engmaschigere Überwachung für erforderlich halten, während Sie Lamivudin/Zidovudin Teva einnehmen.
- Arzneimittel (in der Regel Flüssigkeiten), die **Sorbitol oder andere Zuckeralkohole** (wie z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol oder Maltitol) enthalten, wenn sie regelmäßig eingenommen werden.
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Lamivudin/Zidovudin Teva und ähnliche Arzneimittel können Nebenwirkungen bei ungeborenen Kindern hervorrufen. Wenn Sie Lamivudin/Zidovudin Teva während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

HIV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen, da die HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann.

Die Bestandteile von Lamivudin/Zidovudin Teva können in geringen Mengen ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lamivudin/Zidovudin Teva kann dazu führen, dass Ihnen schwindlig wird, auch können andere Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Aufmerksamkeit verringern können.

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen sie keine Maschinen, es sei denn, Sie fühlen sich hierzu in der Lage.

Lamivudin/Zidovudin Teva enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lamivudin/Zidovudin Teva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie die Lamivudin/Zidovudin Teva Tabletten mit etwas Wasser ein. Lamivudin/Zidovudin Teva kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Falls Sie die Tabletten nicht schlucken können, können Sie diese auch zerkleinern, mit einer kleinen Menge an Nahrung oder Flüssigkeit vermischen und die gesamte Dosis unmittelbar danach einnehmen.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Lamivudin/Zidovudin Teva hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Es ist erforderlich, dass Sie Lamivudin/Zidovudin Teva regelmäßig jeden Tag einnehmen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern. Es können nach wie vor andere Infektionen oder Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, auftreten.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva nicht, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Die empfohlene Dosis beträgt

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg

Die übliche Dosis an Lamivudin/Zidovudin Teva beträgt 1 Tablette zweimal täglich.

Nehmen Sie die Tabletten zu den üblichen Zeiten ein, wobei ungefähr 12 Stunden zwischen den Einnahmen der beiden Tabletten liegen sollten.

Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg

Die übliche Anfangsdosis von Lamivudin/Zidovudin Teva beträgt eine halbe (½) Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend.

Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und 21 kg

Die übliche Anfangsdosis von Lamivudin/Zidovudin Teva beträgt eine halbe (½) Tablette am Morgen und eine halbe (½) Tablette am Abend.

Kinder mit einem Körpergewicht unter 14 kg sollten Lamivudin und Zidovudin (die Wirkstoffe in Lamivudin/Zidovudin Teva) als getrennte Darreichungsformen entsprechend einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Lamivudin/Zidovudin Teva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Lamivudin/Zidovudin Teva eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder nehmen Sie mit der nächsten Notfallaufnahme Kontakt auf, um weiteren Rat einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Lamivudin/Zidovudin Teva vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie daran denken, ein. Setzen Sie dann die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem

Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die Behandlung mit Lamivudin/Zidovudin Teva verursacht oft einen Verlust von Fettgewebe an den Beinen, Armen und im Gesicht (Lipoatrophie). Es hat sich gezeigt, dass dieser Verlust an Körperfett nach dem Absetzen von Zidovudin nicht vollständig reversibel ist. Ihr Arzt sollte Sie auf Anzeichen einer Lipoatrophie untersuchen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Verlust von Fettgewebe an Ihren Beinen, Armen und im Gesicht bemerken. Wenn diese Anzeichen auftreten, sollte Lamivudin/Zidovudin Teva abgesetzt und Ihre HIV-Behandlung geändert werden.

Wenn Sie wegen einer HIV-Infektion behandelt werden, kann man nicht immer mit Sicherheit sagen, ob ein aufgetretenes Symptom eine durch Lamivudin/Zidovudin Teva oder durch andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel bedingte Nebenwirkung ist, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht wird. **Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes informieren.**

Neben den nachfolgend für Lamivudin/Zidovudin Teva aufgeführten Nebenwirkungen können sich auch andere Erkrankungen unter einer HIV-Kombinationstherapie entwickeln.

Es ist wichtig, dass Sie die weiter unten stehenden Informationen in diesem Abschnitt unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ lesen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Personen betreffen.

- Kopfschmerzen
- Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10** betreffen.

- Erbrechen
- Durchfall
- Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- allgemeines Unwohlsein
- Schlafstörungen
- Muskelschmerzen und -beschwerden
- Gelenkschmerzen
- Husten
- gereizte oder laufende Nase
- Hautausschlag
- Haarausfall.

Häufige, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- niedrige Anzahl roter (*Anämie*) oder weißer Blutkörperchen (*Neutropenie oder Leukopenie*)
- Anstieg bestimmter Leberenzyme
- eine erhöhte Konzentration an *Bilirubin* (ein in der Leber hergestellter Stoff) im Blut, der Ihre Haut gelb erscheinen lassen kann.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 100** betreffen.

- Atemlosigkeit
- Blähungen
- Juckreiz
- Muskelschwäche.

Eine gelegentliche, in Bluttests erkennbare Nebenwirkung ist:

- eine Abnahme der Blutzellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind (*Thrombozytopenie*) oder aller Blutzellen (*Panzytopenie*).

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 1.000** betreffen.

- schwerwiegende allergische Reaktion, die Schwellungen des Gesichts, der Zunge und des Rachens verursachen kann, die wiederum zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können
- Lebererkrankungen wie Gelbsucht, Lebervergrößerung oder Fettleber, Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut; *siehe im nächsten Abschnitt „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“*)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Brustschmerzen; Herzmuskelerkrankung (*Kardiomyopathie*)
- Krampfanfälle
- Angstgefühl oder Depression, Konzentrationsschwäche, Schläfrigkeit
- Verdauungsstörungen, Geschmacksstörungen
- Farbveränderungen Ihrer Nägel und Ihrer Haut, oder Farbflecken in Ihrem Mund
- Grippeähnliche Symptome - Schüttelfrost und Schwitzen
- Kribbeliges Gefühl an der Haut („Ameisenkribbeln“)
- Schwächegefühl der Gliedmaßen
- Zerfall von Muskelgewebe
- Taubheit
- Häufiges Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei männlichen Patienten.

Seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- Anstieg eines Enzyms namens Amylase
- eine Störung der Produktion neuer roter Blutzellen im Knochenmark (*Erythroblastopenie*).

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10.000** betreffen.

Eine sehr seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkung ist:

- eine Störung der Produktion neuer roter oder weißer Blutzellen im Knochenmark (*aplastische Anämie*).

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit Lamivudin/Zidovudin Teva kann andere Erkrankungen während der HIV-Behandlung hervorrufen.

Alte Infektionen können wieder aufflammen

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (opportunistische Infektionen). Wenn diese Personen mit der Behandlung beginnen, können alte, versteckte Infektionen wieder aufflammen und Anzeichen und Symptome einer Entzündung verursachen. Diese Symptome werden wahrscheinlich durch die Verbesserung der körpereigenen Immunantwort verursacht, da der Körper versucht, diese Infektionen zu bekämpfen.

Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (eine Krankheit, die auftritt, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können auch erst viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten, wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und aufwärts zum Rumpf fortschreitet, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität.

Wenn bei Ihnen irgendwelche Symptome einer Infektion unter der Behandlung mit Lamivudin/Zidovudin Teva auftreten:

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ohne Anweisung Ihres Arztes ein.

Eine Laktatazidose ist eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung

Einige Personen können unter der Behandlung mit Lamivudin/Zidovudin Teva eine Erkrankung entwickeln, die als Laktatazidose bezeichnet wird und gleichzeitig mit einer Lebervergrößerung auftritt.

Eine Laktatazidose wird durch eine Erhöhung der Milchsäure im Körper verursacht. Sie tritt selten auf; falls sie auftritt, entwickelt sie sich in der Regel nach einigen Monaten unter Behandlung. Sie kann lebensbedrohlich sein und zum Versagen innerer Organe führen. Eine Laktatazidose tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Lebererkrankungen oder bei Personen mit Übergewicht (sehr starkes Übergewicht), insbesondere bei Frauen, auf.

Anzeichen einer Laktatazidose beinhalten:

- tiefes, beschleunigtes Atmen, Atemschwierigkeiten
- Schläfrigkeit
- Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Gliedmaßen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Bauchschmerzen.

Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf Anzeichen für eine Laktatazidose hin überwachen. Wenn Sie eines der oben aufgeführten Symptome an sich beobachten, oder ein anderes Sie beunruhigendes Symptom.

Suchen Sie schnellstmöglich Ihren Arzt auf.

Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als Osteonekrose bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung können Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens absterben. Diese Erkrankung können Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen:

- wenn sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- wenn sie zusätzlich antientzündliche Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen

- wenn sie Alkohol trinken
- wenn ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn sie übergewichtig sind.

Anzeichen einer Osteonekrose können sein:

- Gelenksteife
- Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

Informieren Sie Ihren Arzt.

Andere, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

Eine HIV-Kombinationstherapie kann außerdem verursachen:

- erhöhte Milchsäurewerte im Blut, die in seltenen Fällen zu einer Laktatazidose führen können.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lamivudin/Zidovudin Teva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis oder dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lamivudin/Zidovudin Teva enthält

- Die Wirkstoffe sind: 150 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Natriumstearylfumarat. *Filmüberzug:* Hypromellose (E460), Polysorbat 80, Macrogol 400, Titandioxid (E171).

Wie Lamivudin/Zidovudin Teva aussieht und Inhalt der Packung

Weißer, kapselförmiger, bikonvexer Filmtabletten mit Bruchkerbe, mit der Prägung „L/Z“ auf einer und „150/300“ auf der anderen Seite.

Die Tablette ist teilbar.

Lamivudin/Zidovudin Teva Filmtabletten sind in Aluminium-Blisterpackungen oder HDPE-Behältern mit je 60 Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67623666

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.