

150 mg comprimé / zidovudine 300 mg comprimé pris simultanément. L'effet de la prise de nourriture sur le taux et la vitesse d'absorption a aussi été étudié. Une bioéquivalence a été démontrée entre Lamivudine/Zidovudine et lamivudine 150 mg / zidovudine 300 mg donnés séparément chez le sujet à jeun.

Suite à l'administration d'une dose unique de Lamivudine/Zidovudine à des volontaires sains, les valeurs moyennes de C_{max} de la lamivudine et de la zidovudine sont respectivement de 1,6 µg/mL (coefficient de variation / CV : 32 %) et 2,0 µg/mL (CV : 40 %), et les valeurs correspondantes de l'Aire Sous la Courbe (ASC) de 6,1 µg.h/mL (CV : 20 %) et 2,4 µg.h/mL (CV : 29 %). Les valeurs médianes de T_{max} mesurées pour la lamivudine et la zidovudine sont respectivement de 0,75 h (0,50 - 2,00) et de 0,50 h (0,25 - 2,00). Le taux d'absorption (Aire Sous Courbe : ASC) de la lamivudine et de la zidovudine ainsi que les estimations de leur demi-vie après administration de Lamivudine/Zidovudine chez le sujet non à jeun sont similaires aux données mesurées chez le sujet à jeun, bien que la vitesse d'absorption (C_{max} , T_{max}) soit légèrement ralentie. En conséquence, Lamivudine/Zidovudine peut être administré en dehors ou au cours des repas.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

Distribution

Après injection intraveineuse de lamivudine et de zidovudine, le volume moyen de distribution est de respectivement 1,3 l/kg et 1,6 l/kg. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. Des interactions mettant en jeu un déplacement des sites de liaison sont peu probables avec Lamivudine/Zidovudine Teva.

Un certain nombre d'observations montre que la lamivudine et la zidovudine traversent la barrière hémato-méningée et diffusent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 0,12 et 0,50. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et un bénéfice clinique n'est pas connue.

Biotransformation

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %) et d'un faible taux de liaison protéique.

Le composé 5'-glucuroconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire. Il représente environ 50 à 80 % de la dose administrée et excrétée par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino 3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min (voir rubrique 4.2).

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire

active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Chez les enfants âgés de plus de 5-6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui observé chez l'adulte. La zidovudine est bien absorbée au niveau intestinal et, à tous les niveaux de posologie étudiés chez l'adulte et l'enfant, la biodisponibilité était comprise entre 60-74 % avec une moyenne de 65 %. Les valeurs de $C_{ss,max}$ étaient de 4,45 μ M (1,19 μ g/mL) après administration d'une dose de 120 mg de zidovudine (en solution)/m² de surface corporelle, et de 7,7 μ M (2,06 μ g/mL) à la posologie de 180 mg/m² de surface corporelle. Des doses de 180 mg/m² de surface corporelle administrées quatre fois par jour chez l'enfant permettent d'obtenir une exposition systémique similaire (ASC_{24h} : 40,0 μ M.h ou 10,7 μ g.h/mL) à celle de doses de 200 mg administrées six fois par jour chez l'adulte (40,7 μ M.h ou 10,9 μ g.h/mL).

Chez 6 enfants infectés par le VIH, âgés de 2 à 13 ans, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la zidovudine ont été évalués alors que les patients recevaient une dose de zidovudine de 120 mg/m² trois fois par jour, puis de nouveau, après passage à une posologie de 180 mg/m² deux fois par jour. Les expositions systémiques (ASC journalière et C_{max}) plasmatiques avec le schéma posologique en deux prises par jour étaient équivalentes à celles obtenues avec la même dose totale journalière, mais administrée en trois prises par jour [Bergshoeff, 2004].

En général, la pharmacocinétique de la lamivudine chez les enfants est comparable à celle observée chez les adultes. Cependant, la biodisponibilité absolue était réduite à approximativement 55-65 % chez les enfants âgés de moins de 12 ans. De plus, la clairance systémique était supérieure chez les enfants plus jeunes, et diminuait avec l'âge, pour atteindre vers l'âge de 12 ans des valeurs proches de celles chez l'adulte. En raison de ces différences, la posologie recommandée de lamivudine chez les enfants (âgés de plus de trois mois et pesant moins de 30 kg) est de 4 mg/kg deux fois par jour. Cette posologie permettra d'atteindre une valeur moyenne d'ASC₀₋₁₂ allant approximativement de 3 800 à 5 300 ng.h/mL. Des résultats récents montrent que, chez l'enfant de moins de 6 ans, l'exposition peut être réduite d'environ 30 % comparé aux autres tranches d'âge. Des données complémentaires liées à cette problématique sont attendues. Pour le moment, les données disponibles ne suggèrent pas que la lamivudine soit moins efficace dans cette tranche d'âge.

Pharmacocinétique pendant la grossesse

Les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine et de la zidovudine sont similaires à ceux des femmes non enceintes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux effets biologiques, cliniquement significatifs, observés après administration de l'association de la lamivudine et de la zidovudine ont été : anémie, neutropénie et leucopénie.

Mutagenicité et carcinogénicité

La lamivudine et la zidovudine ne se sont pas avérées mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. Un effet clastogène a été observé *in vivo* avec la zidovudine lors du test du micronucléus chez la souris, après administration orale de doses répétées. Un nombre important de cassures chromosomiques a été également observé au niveau des lymphocytes circulant de patients atteints de SIDA et traités par la zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez

les sujets adultes, y compris les femmes enceintes, recevant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Le potentiel carcinogène de l'association lamivudine-zidovudine n'a pas été testé.

Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence.

Dans les études de carcinogénèse réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogénèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12^{ème} au 18^{ème} jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses : 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10^{ème} jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogénèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve d'une activité cancérogène transplacentaire de la zidovudine.

Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Les études toxicologiques de reproduction ont permis de démontrer que la lamivudine pouvait induire une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'homme. Ceci n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée. Des effets similaires ont été observés chez ces deux espèces avec la zidovudine, uniquement après une exposition systémique très élevée. Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. La zidovudine administrée à des doses materno-toxiques chez des rats femelles pendant la période d'organogénèse a montré une augmentation de la fréquence des malformations foetales. Aucune preuve de l'augmentation de la fréquence d'anomalies foetales n'a été observée aux doses plus faibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique
Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Polysorbate 80
Macrogol 400
Dioxyde de titane E171

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 60 comprimés pelliculés conditionnés sous plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC Aluminium) ou conditionnés en flacon blanc opaque en polyéthylène de haute densité (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant avec opercule en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 mars 2011
Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsable de la libération des lots

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés sécables
lamivudine/zidovudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient :
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON

UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés sécables
lamivudine/zidovudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI – FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés sécables
lamivudine/zidovudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient :
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (ETIQUETTE - FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés sécables
lamivudine/zidovudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient :
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés sécables lamivudine/zidovudine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lamivudine/Zidovudine Teva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lamivudine/Zidovudine Teva
3. Comment prendre Lamivudine/Zidovudine Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lamivudine/Zidovudine Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE TEVA et dans quels cas est-il utilisé

Lamivudine/Zidovudine Teva est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) chez l'adulte.

Lamivudine/Zidovudine Teva contient deux substances actives qui sont utilisées dans le traitement de l'infection par le VIH : la lamivudine et la zidovudine. Toutes deux appartiennent à une classe de médicaments appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Lamivudine/Zidovudine Teva ne guérit pas complètement l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps, et la maintient à un niveau bas. Il augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

Tout le monde ne répond pas au traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE TEVA

Ne prenez jamais Lamivudine/Zidovudine Teva

- si vous êtes **allergique** à la lamivudine, à la zidovudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*mentionnés dans la rubrique 6*),
- si vous avez **un taux très bas de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutropénie)**.

Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Faites attention avec Lamivudine/Zidovudine Teva

Certaines personnes traitées par Lamivudine/Zidovudine Teva ou par d'autres associations de traitements contre le VIH sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez

être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez déjà eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C (si vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B, n'arrêtez pas votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva sans l'avis de votre médecin, car votre hépatite peut se réactiver)
 - si vous avez une **maladie des reins**
 - si vous souffrez **d'un important surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme)
- Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Il évaluera si ce traitement peut vous convenir. Lors de ce traitement, vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang. **Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.**

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes devant vous alerter pendant votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva.

Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH" à la rubrique 4 de cette notice.

Protégez les autres

L'infection par le VIH se transmet par relation sexuelle avec une personne infectée, ou par contact avec du sang contaminé (par exemple, en cas de partage d'aiguilles pour injection). Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces.

Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Autres médicaments et Lamivudine/Zidovudine Teva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva.

Ne prenez pas les médicaments suivants avec Lamivudine/Zidovudine Teva :

- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement **de l'infection par le VIH** ou de **l'infection par le virus de l'hépatite B**
- l'emtricitabine, utilisée dans le traitement de **l'infection par le VIH**
- la stavudine ou la zalcitabine, utilisées dans le traitement de **l'infection par le VIH**
- la ribavirine ou des injections de ganciclovir, utilisés dans le traitement des **infections virales**
- de fortes doses de cotrimoxazole, un antibiotique
- cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.

Certains médicaments sont susceptibles de faire apparaître plus fréquemment des effets indésirables, ou d'aggraver des effets indésirables existants. Ceux-ci comprennent :

- le valproate de sodium, utilisé dans le traitement de **l'épilepsie**
- l'interféron, utilisé dans le traitement d'**infections virales**
- la pyriméthamine, utilisée dans le traitement du **paludisme** et d'autres infections parasitaires
- la dapsonne, utilisée pour prévenir la **pneumonie** et traiter des infections de la peau
- le fluconazole ou la flucytosine, utilisés dans le traitement des **infections fongiques** telles que la **candidose**

- la pentamidine ou l'atovaquone, utilisés dans le traitement des infections parasitaires telles que les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (souvent désignée par PPC)
- l'amphotéricine ou le cotrimoxazole, utilisés dans le traitement des **infections fongiques et bactériennes**,
- le probénécide, utilisé dans le traitement de la **goutte** et d'autres affections similaires, et donné avec certains antibiotiques afin d'en améliorer l'efficacité
- la **méthadone**, utilisée comme **substitut de l'héroïne**
- la vincristine, la vinblastine ou la doxorubicine, utilisées dans le traitement du **cancer**.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.

Certains médicaments peuvent interagir avec Lamivudine/Zidovudine Teva

Ceux-ci comprennent :

- la **clarithromycine**, un antibiotique.

Si vous êtes traité par clarithromycine, prenez votre dose au moins 2 heures avant ou après celle de Lamivudine/Zidovudine Teva.

- la **phénytoïne**, utilisée dans le traitement de l'**épilepsie**.

Prévenez votre médecin si vous prenez de la phénytoïne. Il pourrait être amené à intensifier votre suivi médical pendant votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva.

- les médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du **sorbitol et autres polyols** (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement.

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Lamivudine/Zidovudine Teva, comme d'autres médicaments similaires, peut causer des effets indésirables chez le fœtus. Si vous avez pris Lamivudine/Zidovudine Teva pendant votre grossesse, votre médecin peut prescrire régulièrement des tests sanguins et d'autres types de tests afin de surveiller le développement de votre enfant. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter, l'infection par le VIH pouvant se transmettre à l'enfant par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité des composants de Lamivudine/Zidovudine Teva peut également passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez, ou envisagez d'allaiter :

Parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lamivudine/Zidovudine Teva peut provoquer des vertiges ou d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

Lamivudine/Zidovudine Teva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE TEVA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avalez les comprimés de Lamivudine/Zidovudine Teva avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés en entier, vous pouvez les écraser et les mélanger à une petite quantité de nourriture ou de boisson ; vous devez avaler la totalité du mélange immédiatement.

Consultez régulièrement votre médecin

Lamivudine/Zidovudine Teva vous aide à contrôler votre maladie. Vous devez continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de stopper l'aggravation de votre maladie. Il se peut que vous développiez tout de même d'autres infections et maladies liées à l'infection par le VIH.

Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva sans son avis.

La dose recommandée est de

Adultes et adolescents à partir de 30 kg

La dose habituelle de Lamivudine/Zidovudine Teva est d'un comprimé deux fois par jour.

Prenez vos comprimés à heures régulières, en espaçant chaque prise d'environ 12 heures.

Enfants pesant entre 21 et 30 kg

La dose habituelle de Lamivudine/Zidovudine Teva au début du traitement est d'une moitié de comprimé ($\frac{1}{2}$) à prendre le matin, et d'un comprimé entier à prendre le soir.

Enfants pesant entre 14 et 21 kg

La dose habituelle de Lamivudine/Zidovudine Teva au début du traitement est d'une moitié de comprimé ($\frac{1}{2}$) à prendre le matin, et d'une moitié ($\frac{1}{2}$) de comprimé à prendre le soir.

Pour les enfants pesant moins de 14 kg, la lamivudine et la zidovudine (les substances actives de Lamivudine/Zidovudine Teva) devront être prises séparément.

Si vous avez pris plus de Lamivudine/Zidovudine Teva que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Lamivudine/Zidovudine Teva que vous n'auriez dû, contactez votre médecin, votre pharmacien ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche, pour avis.

Si vous oubliez de prendre Lamivudine/Zidovudine Teva

Si vous avez oublié de prendre une dose de votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible, puis poursuivez votre traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est

parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Le traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva entraîne souvent une perte de masse grasseuse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Il a été montré que cette perte de graisse corporelle n'est pas complètement réversible après l'arrêt de la zidovudine. Votre médecin doit surveiller les signes évocateurs d'une lipoatrophie. Informez votre médecin si vous remarquez une perte de masse grasseuse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage. L'apparition de ces signes impose l'arrêt du traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva et son remplacement par un autre traitement contre le VIH.

Lorsque vous êtes traité pour le VIH, il est difficile d'affirmer qu'un symptôme est lié à un effet indésirable de Lamivudine/Zidovudine Teva ou d'autres médicaments que vous prenez, ou bien à l'infection par le VIH en elle-même. **Il est donc très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état de santé.**

En dehors des effets indésirables de Lamivudine/Zidovudine Teva listés ci-dessous, d'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement associant plusieurs médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées ci-après, au paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH".

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** prenant Lamivudine/Zidovudine Teva:

- maux de tête
- envie de vomir (nausées).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** prenant Lamivudine/Zidovudine Teva:

- vomissements
- diarrhée
- crampes d'estomac
- perte d'appétit
- sensation de vertige
- fatigue, manque d'énergie
- fièvre (température corporelle élevée)
- sensation généralisée de malaise
- troubles du sommeil (insomnie)
- douleurs musculaires et sensation d'inconfort
- douleurs articulaires
- toux
- nez irrité ou nez qui coule
- éruption cutanée
- chute des cheveux (*alopécie*).

Les effets indésirables fréquents, pouvant être révélés par une analyse de sang sont les suivants :

- un faible nombre de globules rouges (*anémie*) ou de globules blancs (*neutropénie* ou *leucopénie*)
- une augmentation du taux d'enzymes du foie
- une augmentation de la quantité de *bilirubine* (une substance produite par le foie) dans le sang, pouvant entraîner un jaunissement de la peau.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** prenant Lamivudine/Zidovudine Teva:

- essoufflement
- gaz (*flatulences*)
- démangeaisons
- faiblesse musculaire.

Un effet indésirable peu fréquent pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- une diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation (*thrombocytopénie*) ou de tout type de cellules sanguines (*pancytopénie*).

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** prenant Lamivudine/Zidovudine Teva :

- réaction allergique grave entraînant un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer
- troubles du foie tels que : jaunisse, augmentation de la taille du foie ou augmentation des graisses dans le foie, inflammation du foie (*hépatite*)
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang ; voir le paragraphe suivant, 'Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH')
- inflammation du pancréas (*pancréatite*)
- douleurs au niveau de la poitrine ; maladie du muscle cardiaque (*cardiomyopathie*)
- convulsions
- sentiment d'anxiété ou de dépression, manque de concentration, envie de dormir
- indigestion, modification du goût
- modification de la couleur des ongles, de la peau ou de l'intérieur de la bouche
- symptôme pseudo-grippal – frissons et sueur
- fourmillements au niveau de la peau (piqûres d'aiguilles)
- sensation de faiblesse au niveau des membres
- altération du tissu musculaire
- engourdissement
- envie fréquente d'uriner
- augmentation du volume des seins chez les hommes.

Les effets indésirables rares pouvant être révélés par une analyse de sang sont :

- l'augmentation d'une enzyme appelée *amylase*
- l'absence de production de nouveaux globules rouges par votre moelle osseuse (*érythroblastopénie*).

Effets indésirables très rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10 000** prenant Lamivudine/Zidovudine Teva:

Un effet indésirable très rare pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- l'absence de production de nouveaux globules rouges et blancs par votre moelle osseuse (*anémie aplasique*).

Si vous constatez des effets indésirables

Si vous ressentez que l'un des effets mentionnés s'aggrave ou devient gênant ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH

D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement contre le VIH associant plusieurs

médicaments, tels que Lamivudine/Zidovudine Teva.

Réactivation d'infections

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Au début du traitement, ces personnes peuvent se rendre compte que des infections antérieures, jusque là non diagnostiquées, surviennent de façon soudaine, causant des signes et symptômes révélateurs d'une inflammation. Ces symptômes sont probablement dus au fait que le système immunitaire de leur organisme se renforce, et que le corps commence par conséquent à combattre ces infections.

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent également survenir après que vous ayez commencé à prendre votre traitement contre votre infection par le VIH. Ces maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez n'importe quel signe d'infection ou d'autres symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer immédiatement votre médecin afin d'obtenir le traitement nécessaire.

Si vous développez un ou plusieurs de ces symptômes pendant votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva :

Informez-en immédiatement votre médecin. Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans avis médical.

L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais grave

Certaines personnes traitées par Lamivudine/Zidovudine Teva peuvent développer une maladie appelée acidose lactique, accompagnée d'une augmentation de la taille du foie.

L'acidose lactique est causée par une accumulation d'acide lactique dans le corps. Cet effet indésirable est rare. Si toutefois il survient, il apparaît généralement après quelques mois de traitement. Cette maladie peut mettre votre vie en danger en causant des dommages à certains organes internes.

L'acidose lactique apparaît plus souvent chez les personnes qui ont une maladie du foie, ou en cas d'obésité (surpoids important), particulièrement chez la femme.

Les signes indicateurs d'une acidose lactique comprennent :

- une **respiration profonde, rapide** ; des **difficultés à respirer**
- une **somnolence**
- un **engourdissement** ou une **sensation de faiblesse** au niveau des membres
- une **envie de vomir** (nausées), des **vomissements**
- des **douleurs au niveau de l'estomac**.

Un suivi régulier sera réalisé par votre médecin pendant votre traitement par Lamivudine/Zidovudine Teva afin de détecter tout signe pouvant indiquer un début d'acidose lactique. Si l'un des symptômes listés ci-dessus se manifeste, ou pour tout autre symptôme qui vous inquiète :

Consultez votre médecin dès que possible.

Vous pouvez développer des problèmes osseux

Certains patients prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- sont sous traitement par association d'antirétroviraux depuis longtemps
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes
- consomment de l'alcool
- ont un système immunitaire très affaibli
- sont en surpoids.

Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :

- une **raideur au niveau des articulations**
- des **douleurs** (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule)
- des **difficultés pour se mouvoir.**

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

Informez-en votre médecin.

D'autres effets indésirables peuvent être révélés par une analyse de sang

Le traitement par association d'antirétroviraux peut également causer :

- une **augmentation des taux d'acide lactique** dans le sang, pouvant, dans de rares cas, entraîner une acidose lactique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE TEVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le récipient ou la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lamivudine/Zidovudine Teva

- Les substances actives sont : lamivudine (150 mg) et zidovudine (300 mg).
- Les autres composants sont :
Comprimé nu : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéaryl fumarate de sodium.
Pelliculage : hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, macrogol 400, polysorbate 80, dioxyde de titane E171.

Comment se présente Lamivudine/Zidovudine Teva et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés blancs avec une barre de sécabilité, en forme de capsule, biconvexe, gravés « L/Z » sur une face et « 150/300 » sur l'autre face.

Le comprimé est un comprimé sécable.

Lamivudine/Zidovudine Teva se présente en boîte contenant 60 comprimés sous plaquettes thermoformées OPA/Alu/PVC/Aluminium ou en flacon en PEHD.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

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 67323666

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.