











Ef lamivúdín er notað samhliða til meðferðar gegn HIV og lifrabólguveiru B (HBV) eru nánari upplýsingar, um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn lifrabólgu B, aðgengilegar í samantekt á eiginleikum lamivúdíns 100 mg.

Öryggi og verkun zídovúdíns hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma hafa ekki verið staðfest.

Sjúklingar sem hafa langvinna lifrabólgu B eða C og eru í samsettri retróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef meðferð með Lamivudine/Zidovudine Teva er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HBV, er reglulegt eftirlit ráðlagt í 4 mánuði, með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínmeðferð er hætt.

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tífni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

#### Sjúklingar sem einnig eru smitaðir af lifrabólguveiru C

Ekki er ráðlagt að nota ríbavírinn samhliða zídovúdíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.5).

#### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa fengið samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lamivudine/Zidovudine skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín.

Ekki er mælt með að lamivúdín sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

#### Lyfjagjöf hjá einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Lamivudine/Zidovudine Teva geta orðið fyrir 1,6 til 3,3-falt meiri útsetningu fyrir lamivúdíni (AUC) en sjúklingar með kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  ml/mín. Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr slembiröðuðum samanburðarránsóknum þar sem Lamivudine/Zidovudine Teva er borið saman við hvert og eitt af virku efnum lyfsins hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá lamivúdín þar sem skammtar hafa verið aðlagðir. Í upphaflegu rannsóknunum á lamivúdíni í samsetningu með zídovúdíni, við skráningu lyfsins, tengdist meiri útsetning fyrir lamivúdíni aukinni tíðni eiturvekana á blóð (daufkyrningafæð og blóðleysi), þó að  $<1\%$  þátttakenda hafi hætt vegna daufkyrningafæðar eða blóðleysis. Aðrar aukaverkanir sem tengjast lamivúdíni (eins og kvillar í meltingarvegi og lifur) geta komið fyrir.

Fylgjast skal með sjúklingum með viðvarandi kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Lamivudine/Zidovudine Teva með tilliti til aukaverkana sem tengjast lamivúdíni, einkum eiturvekana á blóð. Ef nýtilkomin eða versnandi daufkyrningafæð eða blóðleysi kemur fram skal aðlaga skammt lamivúdíns til samræmis við leiðbeiningar um ávísun lamivúdíns, en það næst ekki með Lamivudine/Zidovudine Teva. Hætta á meðferð með Lamivudine/Zidovudine Teva og nota lyf fyrir hvert og eitt af virku efnum Lamivudine/Zidovudine Teva við gerð meðferðaráætlunarinnar.

#### Hjálparefni

## Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lamivudine/Zidovudine Teva inniheldur lamivúdín og zídovúdín og því hafa allar milliverkanir sem komið hafa fram hjá þessum lyfjum hvoru fyrir sig þýðingu fyrir Lamivudine/Zidovudine Teva. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að engar milliverkanir af klínískri þýðingu eru á milli lamvúdíns og zídovúdíns.

Zídovúdín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli UGT-ensíma; gjöf samhliða UGT-ensímörvum eða -hemlum getur breytt útsetningu fyrir zídovúdíni. Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvag verður fyrir tilstilli lífrænna katjónaferja; gjöf lamivúdíns samhliða hemlum á lífrænar katjónaferjur eða lyfjum sem hafa eituráhrif á nýru gæti aukið útsetningu fyrir lamivúdíni.

Lamivúdín og zídovúdín umbrotna ekki marktækt fyrir tilstilli cýtókróm P<sub>450</sub>-ensíma (svo sem CYP 3A4, CYP 2C9 eða CYP2D6) né hafa þau hamlandi eða örvandi áhrif á þetta ensímkerfi. Því eru litlar líkur á milliverkunum við retróveirupróteasahemla, lyf sem ekki eru núkleósíð og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P<sub>450</sub>-ensíma.

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum. Ekki skal líta á listann hér fyrir neðan sem tæmandi, en hann er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakadír voru.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
<b>RETRÓVEIRULYF</b>		
Dídanósín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín/zídovúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Stavúdín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Samsett meðferð ekki ráðlögð.
Stavúdín/zídovúdín	Gagnkvæm blokkun <i>in vitro</i> , á virkni gegn HIV, á milli stavúdíns og zídovúdíns, gæti leitt til skertrar verkunar beggja lyfja.	
<b>SÝKINGALYF</b>		
Atóvakón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur.
Atóvakón/zídovúdín (750 mg tvisvar á dag með mat/200 mg þrisvar á dag)	Zídovúdín AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Klaritrómýcín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Látið líða a.m.k. 2 klst á milli þess sem Lamivudine/Zidovudine Teva og klaritrómýcín eru gefin.
Klaritrómýcín/zídovúdín (500 mg tvisvar á dag/100 mg á 4 klst. fresti)	Zídovúdín AUC ↓12%	
Trímetóprím/súlfametoxazól /lamivúdín (160 mg/800 mg einu sinni á dag í 5 daga/300 mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑40% Trímetóprím: AUC ↔ Súlfametoxazól: AUC ↔  (hömlun á ferjum fyrir lífrænar katjónir)	Engin þörf á skammtaaðlögun fyrir Lamivudine/Zidovudine Teva, nema sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Trímetóprím/súlfametoxazól /zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þegar gefa þarf trímetóprím/súlfametoxazól samhliða skal hafa klínískt eftirlit með sjúklingum. Háir skammtar af trímetóprími/súlfametoxazóli, til meðferðar við lungnabólgu af völdum <i>pneumocystis jirovecii</i> (PCP) og bogfrymlasótt (toxoplasmosis), hafa ekki verið rannsakaðir og skal forðast notkun þeirra.
---------------------------------------	-----------------------------	---

#### SVEPPALYF

Flúkónazól/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturvekanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Flúkónazól/zídóvúdín (400 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑74% (UGT-hömlun)	

<b>Lyf eftir lyfjaflokkum</b>	<b>Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi samhliða notkun</b>
-------------------------------	---	--

#### LYF GEGN MYCOBACTERIA CEAE-TEGUNDUM

Rífampisín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Rífampisín/zídóvúdín (600 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↓48% (UGT-örvun)	

#### FRUMUEYÐANDI LYF

Cladribín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.  <i>In vitro</i> hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórýleringu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns.	Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).
---------------------	--	--

#### KRAMPASTILLANDI LYF

Fenóbarbital/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenóbarbital/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni zídóvúdíns, vegna UGT-örvunar.	
Fenýtóín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Fylgist með þéttni fenýtóíns.
Fenýtóín/zídóvúdín	Fenýtóín AUC ↑↓	
Valpróínsýra/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu
Valpróínsýra/zídóvúdín	Zídóvúdín AUC ↑80%	



(250 mg eða 500 mg þrisvar á dag/100 mg þrisvar á dag)	(UGT-hömlun)	Þetta hefur. Fylgist með einkennum um eitruverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
<b>ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H1-VIÐTAKABLOKKAR)</b>		
Ranitidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf ranitidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Ranitidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð	
Címetidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.  Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf címetidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

<b>Lyf eftir lyfjaflokkum</b>	<b>Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi samhliða notkun</b>
<b>ÓPÍÓÍÐ</b>		
Metadón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eitruverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).  Aðlögun metadónskammta ólíkleg hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
Metadón/zídóvúdín (30 til 90 mg einu sinni á dag/200 mg á 4 klst. fresti)	Zídóvúdín AUC ↑43% Metadón AUC ↔	
<b>ÞVAGSÝRULOSANDI LYF</b>		
Próbenesíð/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eitruverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Próbenesíð/zídóvúdín (500 mg fjórum sinnum á dag/2 mg/kg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑106%  (UGT-hömlun)	
<b>ÝMISLEGT</b>		
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg  Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36%	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun lamivúdíns/Zidovudine Teva samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með

	C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	osmótíska verkun (t.d. xylytól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.
--	-----------------------------------	--

Skammstafanir: ↑ = Hækkun; ↓=lækkun; ↔= engin marktæk breyting; AUC=flatarmál undir blóðþéttnitímaferli; C<sub>max</sub>=hámarksþéttni; CL/F=úthreinsun eftir inntöku

Greint hefur verið frá versnandi blóðleysi vegna ríbavírins þegar zídóvúdín er hluti lyfjameðferðar gegn HIV, þó enn eigi eftir að sýna nákvæmlega fram á hvernig þetta gerist. Ekki er mælt með notkun ríbavírins samhliða zídóvúdíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4).

Íhuga ætti að skipta zídóvúdíni út í samsettri retróveirulyfjameðferð ef hún er þegar hafin. Það er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúdíns.

Samhliða meðferð, sérstaklega bráðameðferð, með lyfjum sem geta haft eiturverkanir á nýru eða mergbælandi áhrif (t.d. pentamídíni með altæka verkun, dapsóni, pírimetamíni, trímétóprími/súlfametoxazóli, amfóterísíni, flúcýtósíni, gancíklóvíri, interferóni, vínkristíni, vínblastíni og doxórúbísíni), getur einnig aukið hættuna á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns. Ef nauðsynlegt er að nota Lamivudine/Zidovudine Teva samhliða einhverju þessara lyfja þarf að fylgjast sérstaklega vel með nýrnastarfsemi og blóðhag og ef þörf krefur minnka skammta eins eða fleiri lyfja.

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda ekki til marktækt aukinnar hættu á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns samhliða trímétóprími/súlfametoxazóli (sjá upplýsingar um milliverkanir lamivúdíns og trímétópríms/súlfametoxazóls), pentamídíni til innöndunar, pírimetamíni og acíklóvíri, í skömmtum sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Sem almenna reglu, við ákvörðun um notkun retróveirulyfja til meðferðar við HIV-sýkingu hjá barnshafandi konum og þar með til að draga úr hættu á HIV-smiti hjá nýburanum, skal hafa í huga niðurstöður úr dýrarannsóknum sem og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum. Eins og er hefur notkun zídóvúdíns hjá þunguðum konum og í framhaldinu hjá nýfæddum ungbörnum hefur reynst draga úr HIV-smiti frá móður til fósturs. Umfangsmiklar upplýsingar um barnshafandi konur, sem tóku lamivúdín eða zídóvúdín, benda ekki til neinna vanskapandi eiturverkana (yfir 3000 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu fyrir hvort lyf, þar af yfir 2.000 fæðingar eftir útsetningu fyrir bæði lamivúdíni og zídóvúdíni). Með hliðsjón af þessum umfangsmiklu upplýsingum er ólíklegt að hætta sé á vanskapandi áhrifum hjá mönnum.

Virku innihaldsefnið í Lamivudine/Zidovudine Teva geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA og zídóvúdín hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju í einni dýrarannsókn (sjá kafla 5.3).

Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru í meðferð með lyfi sem inniheldur lamivúdín, svo sem Lamivudine/Zidovudine Teva og verða barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan gæti hugsanlega tekið sig upp þegar meðferð með lamivúdíni er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera: Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahlíðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

##### Brjóstgjöf

Bæði lamivúdín og zídóvúdín eru skilin út í brjóstamjólk í svipuðum styrk og finnst í sermi.

Samkvæmt yfir 200 þörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi lamivúdíns við notkun hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Eftir gjöf staks 200 mg skammts af zídóvúdíni hjá HIV sýktum konum, var meðalþéttni zídóvúdíns svipuð í brjóstamjólki og sermi.

Til þess að forðast HIV-smit er ráðlagt að HIV-smitaðar konur hafi börn sín ekki undir neinum kringumstæðum á brjósti.

### Frjósemi

Í rannsóknum á karl- og kvenrottum hafa engar vísbendingar komið fram um að zídóvúdín eða lamivúdín skerði frjósemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá konum. Hjá karlmönnum hefur zídóvúdín ekki reynst hafa áhrif á fjölda sæðisfrumna, byggingu þeirra eða hreyfanleika.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

Greint hefur verið frá aukaverkunum við meðferð á HIV-sjúkdómnum með lamivúdíni og zídóvúdíni, hvoru í sínu lagi eða saman. Í mörgum tilfellum er óljóst hvort þær eru tengdar lamivúdíni, zídóvúdíni, fjölda annarra lyfja sem notuð eru við meðferð á HIV-sýkingu eða afleiðingar af framgangi hins undirliggjandi sjúkdóms.

Þar eð Lamivudine/Zidovudine Teva inniheldur lamivúdín og zídóvúdín má gera ráð fyrir sambærilegum aukaverkunum og þeim sem tengdar eru hvoru efni fyrir sig. Það er ekkert sem bendir til aukinna eiturrhifa þegar efnin eru notuð samtímis.

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringartilfellum, stundum banvænum, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrönnun í tengslum við notkun á zídóvúdíni (sjá kafla 4.4).

Meðferð með zídóvúdíni hefur tengst rýrnun á fitu undir húð sem er greinilegust í andliti, á útlimum og rasskinnum. Sjúklingar sem fá Lamivudine/Zidovudine Teva skulu hafðir undir tíðu eftirliti og inntir eftir vísbendingum um fiturýrnun. Ef vísbendingar koma fram skal ekki halda meðferð með Lamivudine/Zidovudine Teva áfram (sjá kafla 4.4).

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### **Lamivúdín**

Þær aukaverkanir sem hafa a.m.k. hugsanlega talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan. Þeim er raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

### Blóð og eitlar

*Sjaldgæfar:* Hlutleysiskyrningafæð og blóðleysi (bæði alvarleg í einstaka tilfellum), blóðflagnafæð  
*Koma örsjaldan fyrir:* Hrein rauðkornafæð (pure red cell aplasia)

### Efnaskipti og næring

*Koma örsjaldan fyrir:* Mjólkursýrublóðsýring

### Taugakerfi

*Algengar:* Höfuðverkur, svefnleysi  
*Koma örsjaldan fyrir:* Útlægur taugakvilli (eða náladofi)

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

*Algengar:* Hósti, einkenni frá nefi

### Meltingarfæri

*Algengar:* Ógleði, uppköst, kviðverkir eða krampi, niðurgangur  
*Mjög sjaldgæfar:* Brisbólga, hækkuð amylasagildi í sermi

### Lifur og gall

*Sjaldgæfar:* Tímabundin hækkun lifrarensíma (AST, ALT)  
*Mjög sjaldgæfar:* Lifrarbólga

### Húð og undirhúð

*Algengar:* Útbrot, hárlós  
*Mjög sjaldgæfar:* Ofsabjúgur

### Stoðkerfi og stoðvefur

*Algengar:* Líðverkir, vöðvasjúkdómar  
*Mjög sjaldgæfar:* Rákvöðvalýsa

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

*Algengar:* Þreyta, slappleiki, hiti

### **Zídóvúdín**

Aukaverkanir virðast koma fram á svipaðan hátt hjá fullorðnum og unglíngum. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru m.a. blóðleysi (sem getur þarfnast blóðgjafar), hlutleysiskyrningafæð og fækkun hvítra blóðkorna. Þessar aukaverkanir koma frekar fyrir við hærri skammta (1200-1500 mg/dag) og hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm (einkum ef beinmergsforði var lítill fyrir meðferð) og sér í lagi hjá sjúklingum með fjölda CD4-frumna innan við  $100/\text{mm}^3$ .

Tíðni hlutleysiskyrningafæðar var einnig hærri hjá sjúklingum með fækkun hlutleysiskyrninga eða lág hemóglóbínigildi og vítamín B<sub>12</sub>-gildi í sermi í byrjun zídóvúdfnmeðferðar.

Þær aukaverkanir sem hafa, a.m.k. hugsanlega talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan. Þeim er raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

### Blóð og eitlar

*Algengar:* Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og fækkun hvíttra blóðkorna

*Sjaldgæfar:* Blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð (með mergbilun)

*Mjög sjaldgæfar:* Hrein rauðkornafæð

*Koma örsjaldan fyrir:* Vanmyndunarblóðleysi

### Efnaskipti og næring

*Mjög sjaldgæfar:* Mjólkursýrublóðsýring án súrefnisshorts, lystarleysi

### Geðræn vandamál

*Mjög sjaldgæfar:* Kvíði, þunglyndi

### Taugakerfi

*Mjög algengar:* Höfuðverkur

*Algengar:* Sundl

*Mjög sjaldgæfar:* Svefnleysi, náladofi, svefnhöfgi, skert einbeiting, krampar

### Hjarta

*Mjög sjaldgæfar:* Hjartavöðvakvilli

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

*Sjaldgæfar:* Mæði

*Mjög sjaldgæfar:* Hósti

### Meltingarfæri

*Mjög algengar:* Ógleði

*Algengar:* Uppköst, kviðverkir og niðurgangur.

*Sjaldgæfar:* Uppþemba

*Mjög sjaldgæfar:* Litarútfellingar í munnslímhúð, brenglað bragðskyn og meltingartruflanir  
Brisbólga

### Lifur og gall

*Algengar:* Hækkuð gildi lifrarendsýma og bílírúbíns í blóði

*Mjög sjaldgæfar:* Lifrarsjúkdómar svo sem alvarleg lifrarstækkun með fituhrönnun (steatosis)

### Húð og undirhúð

*Sjaldgæfar:* Útbrot og kláði

*Mjög sjaldgæfar:* Litarútfellingar í nöglum og húð, ofsakláði og aukin svitamyndun

## Stoðkerfi og stoðvefur

*Algengar:* Vöðvaverkir

*Sjaldgæfar:* Vöðvakvillar (myopathy)

## Nýru og þvaggfæri

*Mjög sjaldgæfar:* Tíð þvaglát

## Æxlunarfæri og brjóst

*Mjög sjaldgæfar:* Brjóstastækkun hjá körlum

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

*Algengar:* Lasleiki

*Sjaldgæfar:* Hiti, almennir verkir og þróttleysi

*Mjög sjaldgæfar:* Kuldahrollur, verkur fyrir brjósti og influensuheilkenni

Fyrirliggjandi upplýsingar, bæði frá rannsóknum með samanburð við lyfleysu og öpum rannsóknum, benda til þess að tíðni ógleði og annarra klínískra aukaverkana sem oft er greint frá, minnki stöðugt með tímanum á fyrstu vikum meðferðar með zídóvúdíni.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar inntöku of stórra skammta af lamivudine/zidovudine. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar bráðrar ofskömmtnunar zídóvúdíns eða lamivúdíns fyrir utan þær aukaverkanir sem lýst hefur verið.

Ef ofskömmtnun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eitrunar (sjá kafla 4.8) og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmtnun, þó svo að það hafi ekki verið rannsakað. Blóðskilun og kviðskilun virðast hafa takmörkuð áhrif á losun zídóvúdíns, en auka útskilnað á glúkúróníðumbrotsefninu. Læknar ættu að leita eftir frekari upplýsingum í samantekt á eiginleikum lamivúdíns og zídóvúdíns hvors fyrir sig.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR01

Lamivúdín og zídóvúdín eru nukleósíðahliðstæður með virkni gegn HIV. Auk þess hefur lamivúdín virkni gegn lifrabólguveiru B. Bæði lyfin eru umbrotin af innanfrumukínösom í virku hlutana lamivúdín-5'-þrífosfat og zídóvúdín-5'-þrífosfat. Verkun þeirra felst aðallega í því að loka keðjunni við bakritun veirunnar. Lamivúdín-5'-þrífosfat og zídóvúdín-5'-þrífosfat hafa sértæka hamlandi virkni gegn eftirmyndun HIV-1 og HIV-2 *in vitro*. Lamivúdín er einnig virkt gegn HIV-stofnum sem einangraðir hafa verið úr sjúklingum og eru ónæmir gegn zídóvúdíni. Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín og

nevírapín). Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli zídóvúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín og alfa-interferón).

Ónæmi HIV-1 gegn lamivúdíni felur í sér M184V-amínósýrubreytingu nálægt virka hluta bakrita veirunnar. Þetta afbrigði verður til bæði *in vitro* og hjá HIV-1-sýktum sjúklingum sem fengið hafa retróveirulyfjameðferð með lamivúdíni. M184V-stökkbrigði sýna verulega skert næmi fyrir lamivúdíni og minni getu til eftirmyndunar *in vitro*. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að zídóvúdínónæmir veirustofnar geti orðið zídóvúdínæmir um leið og þeir verða ónæmir fyrir lamivúdíni. Hins vegar er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlyta retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum núkleósíðabakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur núkleósíðabakritahemill er til staðar.

Krossónæmi af völdum M184V-bakrita takmarkast við retróveirulyf í flokki núkleósíðabakritahemla. Zídóvúdín og stavúdín halda retróveiruvirkni gegn HIV-1-stofnum sem ónæmir eru fyrir lamivúdíni. Abacavír heldur retróveiruvirkni sinni gegn lamivúdínónæmum HIV-1-stofnum sem einungis hafa M184V-stökkbreytingu. M184V-bakritastökkbrigðið sýnir innan við fjórfalda minnkun á næmi fyrir dídánósíni; en klínísk þýðing þessara niðurstöðna er ekki þekkt. Næmnispróf *in vitro* hafa ekki verið stöðluð og útkomur geta verið breytilegar í samræmi við aðferðaræðilega þætti.

Lamivúdín sýnir lítil frumudrepani áhrif á eitilfrumur í blóði, á stöðugar eitilfrumu- og einkjarna-gleypifrumulínur og á ýmsar forstigsfrumur beinmergs *in vitro*. Ónæmi gegn týmidínhlíðstæðum (zídóvúdín er ein slík) er vel þekkt og einkennist af allt að 6 raðstökkbreytingum við tákna 41, 67, 70, 210, 215 og 219. Veirur öðlast arfgerðarbundið ónæmi fyrir týmidínhlíðstæðum þegar stökkbreytingarnar við tákna 41 og 215 eru báðar til staðar eða a.m.k. fjórar af stökkbreytingunum sex. Þessar týmidínhlíðstæðustökkbreytingar einar sér valda ekki verulegu krossónæmi gegn neinum hinna núkleósíðanna og því er hægt að nota aðra skráða bakritahemla í kjölfarið.

Tvennskonafrámyndun stökkbreytinga sem valda ónæmi gegn fjölda lyfja - það fyrra einkennist af stökkbreytingum á HIV-bakrita við tákna 62, 75, 77, 116 og 151 og hið síðara felur í sér T69S stökkbreytingu auk innskots 6-basapars á sama stað - valda arfgerðarbundnu ónæmi gegn AZT sem og öðrum samþykktum núkleósíðabakritahemlum. Bæði þessi stökkbreytingamyndunir sem valda fjölonæmi gegn núkleósíðum takmarka mjög valið á meðferðum í framtíðinni.

#### Klínísk reynsla

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að lamivúdín og zídóvúdín, notuð saman, dragi úr fjölda HIV-1-veira og auki fjölda CD4-frumna. Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að lamivúdín, í samsettri meðferð með zídóvúdíni minnki marktækt hættuna á framgangi sjúkdómsins og dánartíðni.

Lamivúdín og zídóvúdín hafa verið mikið notuð sem þættir í samsettum retróveirulyfjameðferðum með öðrum retróveirulyfjum í sama flokki (núkleósíðabakritahemlum) eða öðrum flokki (próteasa hemlum, bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð).

Samsettar retróveirulyfjameðferðir með lamivúdíni og fleiri lyfjum hafa reynst áhrifaríkar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður og jafnframt hjá sjúklingum sem sýktir eru af veirum með M184V-stökkbreytingum.

Klínískar rannsóknir sýna að lamivúdín og zídóvúdín notuð saman tefja fyrir myndun

zídóvúdínónæmra stofna hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður. Hjá einstaklingum, sem fá lamivúdín og zídóvúdín með eða án samhliða retróveirulyfjameðferðar og sem þegar hafa M184V-stökkbreytta veiru, verður einnig seinkun á myndun nýrra stökkbreytinga sem valda ónæmi fyrir zídóvúdíni og stavúdíni (Thymidine Analogue Mutations; TAMs).

Enn er verið að rannsaka sambandið á milli næmi HIV-veira fyrir lamivúdíni og zídóvúdíni *in vitro* og klínískri svörun við meðferð sem inniheldur lamivúdín/zídóvúdín.

Lamivúdín 100 mg einu sinni á dag hefur einnig reynst áhrifaríkt við meðferð á langvinnri sýkingu af lifrabólguveiru B hjá fullorðnum sjúklingum (frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir er að finna í lyfjaskrártextum fyrir lamivúdín 100 mg). Hins vegar hefur einungis 300 mg dagsskammtur af lamivúdíni (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) komið að gagni gegn HIV-sýkingu.

Lamivúdín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum sem sýktir eru af bæði HIV og lifrabólguveiru B.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lamivúdín og zídóvúdín frásogast vel frá meltingarvegi. Nýting (absolut bioavailability) lamivúdíns til inntöku hjá fullorðnum er venjulega á bilinu 80-85% og 60-70% fyrir zídóvúdín.

Í samanburðarrannsókn (bioequivalence study) var lamivudine/zidovudine borið saman við lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg töflur teknar saman. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs voru einnig skoðuð. Lamivudine/zidovudine reyndist jafngilt lamivúdín 150 mg og zídóvúdíni 300 mg sem gefin voru fastandi einstaklingum í aðskildum töflum.

Eftir að einn stakur skammtur af lamivudine/zidovudine var gefinn heilbrigðum sjálfbodaliðum voru  $C_{max}$ -gildi að meðaltali (CV) fyrir lamivúdín 1,6 míkrog/ml (32%) og fyrir zídóvúdín 2,0 míkrog/ml (40%) og samsvarandi gildi fyrir AUC voru 6,1 klst.míkrog/ml (20%) og 2,4 klst.míkrog/ml (29%). Miðgildi  $t_{max}$  fyrir lamivúdín 0,75 (0,5–2) klst og fyrir zídóvúdín 0,5 (0,25–2) klst. Magn lamivúdíns og zídóvúdíns sem frásogaðist ( $AUC_{\infty}$ ) og áætlaðir helmingunartímar eftir gjöf lamivudine/zidovudine með mat voru sambærileg og hjá fastandi einstaklingum, þó að dregið hefði úr frásogshraða ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ). Samkvæmt þessum upplýsingum má gefa lamivudine/zidovudine með eða án matar.

Ekki er gert ráð fyrir að gjöf muldra taflna með litlu magni af hálfastri fæðu eða vökva hafi áhrif á gæði lyfsins og því ekki talið að það valdi breytingum á klínískri verkun. Þessi ályktun er dregin af eðlisefnafræðilegum og lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum og er gert ráð fyrir að sjúklingurinn mylji og færi 100% af töflunni yfir og neyti strax.

### Dreifing

Rannsóknir á lamivúdíni og zídóvúdíni gefnum í æð sýndu að meðaltal reiknaðs dreifingarrúmmáls er annars vegar 1,3 l/kg og hins vegar 1,6 l/kg. Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulega skammta og takmarkaða bindingu við albúmín, helsta plasmapróteinið (<36% binding við albúmín í sermi *in vitro*). Próteinbinding zídóvúdíns í plasma er 34% til 38%. Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum við Lamivudine/Zidovudine Teva sem byggjast á samkeppni um próteinbindingu.

Gögn sýna fram á að lamivúdín og zídóvúdín komast inn í miðtaugakerfið og komast í heila- og mænuvökvann (CSF). Meðalhutföll fyrir þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns í heila- og mænuvökva og sermi (CSF/sermi), 2-4 klst. eftir inntöku voru u.þ.b. 0,12 og 0,5. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og tengsl þessa við klíníska virkni eru ekki þekkt.

### Umbrot

Umbrot taka ekki stóran þátt í brotthvarfi lamivúdíns. Úthreinsun fer aðallega fram við útskilnað



óbreytts lamivúdíns í þvagi. Litlar líkur eru á milliverkunum við lamivúdín í tengslum við umbrot vegna lítils umfangs umbrota í lifur (5-10%) og lítilar próteinbindingar í plasma.

5'-glúkúróníð zídóvúdíns er helsta umbrotsefnið, bæði í plasma og þvagi og svarar til u.þ.b. 50-80% af skammtinum sem var gefinn og losaður með útskilnaði um nýru. 3'-amino-3'-deoxýtýmídín (AMT) hefur verið greint sem umbrotsefni zídóvúdíns eftir inngjöf í æð.

### Brotthvarf

Mældur helmingunartími brotthvarfs lamivúdíns er 18 til 19 klst. Meðalúthreinsun úr blóði fyrir lamivúdín er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (>70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $\leq 30$  ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Í rannsóknum á zídóvúdíni, sem gefið var í æð, mældist lokahelmingunartíminn í plasma að meðaltali 1,1 klst. og almenn úthreinsun að meðaltali 1,6 l/klst./kg. Nýrnaúthreinsun zídóvúdíns er áætluð 0,34 l/klst./kg, sem bendir til gauklasíunar og virks útskilnaðar í nýrnapiplum. Þéttni zídóvúdíns eykst við alvarlega nýrnabilun.

### Lyfjahlvörf hjá börnum

Hjá börnum eldri en 5-6 mánaða er ferill lyfjahlvarfa zídóvúdíns svipaður og hjá fullorðnum. Zídóvúdín frásogast vel úr meltingarvegi og í öllum skömmtum sem rannsakaðir hafa verið hjá fullorðnum og börnum var aðgengi á milli 60-74%, að meðaltali 65%.  $C_{ss,max}$ -gildi voru 4,45 míkróm (1,19 míkróg/ml) eftir töku 120 mg af zídóvúdíni (í lausn)/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði og 7,7 míkróm (2,06 míkróg/ml) við 180 mg/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði. Skammtar sem voru 180 mg/m<sup>2</sup> fjórum sinnum á dag gáfu svipaða útsetningu hjá börnum (24 klukkustunda AUC 40,0 klst.míkróm eða 10,7 klst.míkróg/ml) og skammtar sem voru 200 mg, sex sinnum á dag hjá fullorðnum (40,7 klst.míkróm eða 10,9 klst.míkróg/ml).

Lyfjahlvörf zídóvúdíns í plasma voru metin hjá sex HIV-sýktum börnum á aldrinum 2 til 13 ára, sem fengu 120 mg/m<sup>2</sup> af zídóvúdíni þrisvar á dag og aftur eftir að skipt var yfir í 180 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Almenn útsetning (daglegt AUC og  $C_{max}$ ) í plasma við gjöf tvisvar á dag virtist jafngild þeirri sem kom fram við sama heildardagsskammt gefinn í þremur aðskildum skömmtum [Bergshoeff, 2004].

Almennt eru lyfjahlvörf lamivúdíns hjá börnum svipuð og hjá fullorðnum. Heildaraðgengi (u.þ.b. 55-65%) var hins vegar skert hjá sjúklingum yngri en 12 ára. Að auki voru gildi fyrir úthreinsun hærrí hjá yngri börnum, lækkuðu með hækkandi aldri og nálguðust gildi fullorðinna í kringum 12 ára aldur. Vegna þessa breytileika er ráðlagður skammtur lamivúdíns handa börnum (eldri en þriggja mánaða og innan við 30 kg) 4 mg/kg tvisvar á dag. Þessi skammtur gefur AUC<sub>0-12</sub> að meðaltali á bilinu frá u.þ.b. 3800 til 5300 ng.klst./ml. Nýlegar niðurstöður benda til þess að útsetning hjá börnum yngri en 6 ára geti verið u.þ.b. 30% lægri en hjá öðrum aldurshópum. Frekari niðurstöður varðandi þetta atriði eru væntanlegar. Þær niðurstöður sem nú liggja fyrir benda ekki til þess að lamivúdín verki síður hjá þessum aldurshópi.

### Lyfjahlvörf á meðgöngu

Lyfjahlvörf lamivúdíns og zídóvúdíns voru svipuð og hjá konum sem ekki voru þunguðar.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Klínískt mikilvægar eiturverkanir lamivúdíns og zídóvúdíns þegar þau eru notuð samhliða eru blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og hvítkornafæð.

### *Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif*

Hvorki lamivúdín né zídóvúdín valda stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar

núkleósíðahliðstæður hindra þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlæxlaprófi á músum.

Lamivúdín hafði ekki skaðleg erfðafræðileg áhrif í *in vivo* rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærri plasmabéttni en sem fæst við ráðlagða skammta. Zídóvúdín olli sundrun litninga (clastogenic effect) í örkjarnaprófum á músum og rottum eftir endurtekna skammta til inntöku. Eitilfrumur úr blóði alnæmissjúklinga sem eru í zídóvúdínmeðferð hafa greinst með fleiri skaddaða litninga.

Undirbúningsrannsókn hefur sýnt fram á að zídóvúdín er tekið upp í DNA í kjarna hvíttra blóðkorna hjá fullorðnum, þ.m.t. þunguðum konum, sem taka zídóvúdín til meðferðar gegn HIV-1-sýkingu, eða til fyrirbyggjandi meðferðar gegn veirusmiti frá móður til barns. Zídóvúdín hafði einnig verið tekið upp í DNA hvíttra blóðkorna úr naflastreng ungbarna mæðra sem voru í meðferð með zídóvúdíni. Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaefni gegnum fylgju, sem gerð var á öpum var zídóvúdín eitt sér borið saman við zídóvúdín og lamivúdín, í skömmtum sem jafngilda þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýnir að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni *in utero*, verður enn meiri DNA-upptaka á núkleósíðahliðstæðum í ýmis líffæri hjá fósturum og einnig að meiri stytting varð á telómerum en hjá apafóstrum sem eingöngu voru útsett fyrir zídóvúdíni. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgötvana er.

Krabbameinsvaldandi áhrif af völdum samhliða notkunar lamivúdíns og zídóvúdíns hafa ekki verið rannsökuð.

Í langtímarannsóknum á músum og rottum, sýndi lamivúdín, í endurteknum skömmtum til inntöku, engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum zídóvúdíns eftir inntöku hjá músum og rottum, greindust síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum. Síðari rannsókn sem gerð var á krabbameinsvaldandi áhrifum innan í leggöngum, staðfesti tilgátuna um að æxlin í leggöngunum stöfuðu af langtímasnertingu þekjuvefs í leggöngum nagdýranna við óumbreytt zídóvúdín í háum styrkleika í þvagi. Hjá báðum kynjum beggja dýrategundanna greindust engin önnur zídóvúdíntengd æxli.

Þar að auki voru gerðar tvær rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum yfir fylgju hjá músum. Í rannsókn sem US National Cancer Institute gerði, voru þunguðum músum gefnir hæstu þolanlegir skammtar af zídóvúdíni frá 12. degi til 18. dags meðgöngu. Einu ári eftir fæðingu fannst aukning í tíðni æxla í lungum, lifur og fæðingarvegi hjá afkvæmum sem urðu fyrir hæstu skömmtunum (420 mg/kg líkamsþunga).

Í annarri rannsókn voru músum gefnir zídóvúdínskammtar sem voru allt að 40 mg/kg í 24 mánuði, í fyrsta sinn fyrir fæðingu á 10. degi meðgöngu. Niðurstöður sem rekja mátti til meðferðarinnar takmörkuðust við síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum, sem sáust með svipaðri tíðni og á svipuðum tíma og í hinni stöðluðu rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum skammta til inntöku. Seinni rannsóknin gaf því ekki neinar sannanir fyrir því að zídóvúdín hafi krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju.

Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en mögulegur klínískur ávinningur.

Í æxlunarrannsóknum hefur lamivúdín sýnt merki um að það valdi aukningu í fósturdauða snemma á meðgöngu hjá kanínum, við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum, en ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni. Zídóvúdín hefur svipuð áhrif hjá báðum tegundum, en eingöngu við mjög háa þéttni. Lamivúdín olli ekki vansköpunum í dýratilraunum. Zídóvúdín olli aukinni tíðni vansköpunar þegar það var gefið rottum í skömmtum sem höfðu eituráhrif á mæðurnar á meðan líffæramyndun átti sér stað, en engin merki um vansköpun sáust við lægri skammta.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

## 6.1 Hjálparefni

### Töflukjarni

Sellulósi, örkristallaður  
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)  
Natríum stearyl fúmerat

### Filmuhúð töflu

Hýprómellósi 3cP  
Hýprómellósi 6cP  
Pólýsorbit 80  
Makrógól 400  
Títantvíoxíð E171

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur:  
OPA/Alu/PVC álþynnur

Ílát:  
Hvít, ógagnsæ HDPE ílát með hvítum, ógegnsæjum pólýetýlen skrúflokum með barnaöryggi og álinnsigli.

Báðar gerðir þakninga innihalda 60 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/663/001

EU/1/10/663/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. mars 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengt með markaðsleyfi

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**ASKJA - ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmhúðaðar töflur  
lamivúdín/zídóvúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur  
lamivúdín 150 mg  
zídóvúdín 300 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lamivudine/Zidovudine Teva

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PG  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmhúðaðar töflur  
lamivudine/zidovudine

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA - ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur  
lamivúdín/zídóvúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur  
lamivúdín 150 mg  
zídóvúdín 300 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lamivudine/Zidovudine Teva

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**ASKJA (Þynnupakkning)**

**1. HEITI LYFS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmhúðaðar töflur  
lamivúdín/zídóvúdín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur  
lamivúdín 150 mg  
zídóvúdín 300 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur lamivúdín/zídóvúdín

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lamivudine/Zidovudine Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lamivudine/Zidovudine Teva
3. Hvernig nota á Lamivudine/Zidovudine Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lamivudine/Zidovudine Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Lamivudine/Zidovudine Teva og við hverju það er notað

Lamivudine/Zidovudine Teva er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum og börnum.

Lamivudine/Zidovudine Teva inniheldur tvö virk efni sem eru notuð til meðferðar við HIV-sýkingu: lamivúdín og zídóvúdín. Þau tilheyra bæði flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar*.

Lamivudine/Zidovudine Teva lækna ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölga einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Lamivudine/Zidovudine Teva á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Lamivudine/Zidovudine Teva

##### Ekki má nota Lamivudine/Zidovudine Teva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lamivúdíni eða zídóvúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talín upp í kafla 6*).
- ef **rauð blóðkorn eru mjög fá** (*blóðleysi*) eða ef **hvít blóðkorn eru mjög fá** (*hlutleysiskyrningafæð*).

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

##### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Lamivudine/Zidovudine Teva

Sumir sem taka Lamivudine/Zidovudine Teva eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Lamivudine/Zidovudine Teva án samráðs við lækninn, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**

- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)

**Ræddu við lækinn ef eitthvað af þessu á við um þig.** Læknirinn tekur ákvörðun um hvort virku efnin henta þér. Þú getir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

### Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Lamivudine/Zidovudine Teva.

**Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð.

Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

### Notkun annarra lyfja samhliða Lamivudine/Zidovudine Teva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Lamivudine/Zidovudine Teva.

### Þessi lyf skal ekki nota með Lamivudine/Zidovudine Teva:

- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- emtricitabín, til meðferðar við **HIV-sýkingu**
- stavúdín eða zalcítabín, til meðferðar við **HIV-sýkingu**
- ríbavírín eða stungulyf með gancíklóvíri til meðferðar við **veirusýkingum**
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyfi.
- cladribín, notað til meðferðar á **loðfrumuhvítblæði**

**Láttu lækinn vita** ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

**Sum lyf geta aukið líkur á að þú fái aukaverkanir, eða gert aukaverkanir verri.** Þeirra á meðal eru:

- natríumvalpróat, til meðferðar við **flogaveiki**
- interferón, til meðferðar við **veirusýkingum**
- pírimetamín, til meðferðar við **malaríu** og öðrum sýkingum af völdum sníkjudýra
- dapson, til að fyrirbyggja **lungnabólgu** og til meðferðar við húðsýkingum
- flúkónasól eða flúcytósín, til meðferðar við **sveppasýkingum** svo sem **hvítsveppasýkingum (Candida)**
- pentamidín eða atónaqón til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjudýra svo sem lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð **PCP**)
- amfótericín eða trímetóprím/súlfametoxazól, til meðferðar við **sveppa- og bakteríusýkingum**
- próbenesíð, til meðferðar við **þvagsýrugigt** og sambærilegum sjúkdómum og gefið með sumum sýklalyfjum til að auka virkni þeirra
- **metadón**, notað í stað **heróíns**
- vínkristín, vínblastín eða doxórúbicín, til meðferðar við **krabbameini**.

**Láttu lækinn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.

## Sum lyf hafa milliverkanir við Lamivudine/Zidovudine Teva

Þeirra á meðal eru:

- **klaritrómýcín**, sýklalyf  
ef þú tekur klaritrómýcín skaltu taka skammtinn minnst 2 klst. áður eða eftir að þú tekur Lamivudine/Zidovudine Teva.
- **fenýtóín**, til meðferðar við **flogaveiki**.  
**Láttu lækninn vita** ef þú tekur fenýtóín. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Lamivudine/Zidovudine Teva.
- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem **innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól** (t.d. xylítól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð að staðaldri

**Láttu lækninn** eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver þessara lyfja.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Lamivudine/Zidovudine Teva og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Lamivudine/Zidovudine Teva á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þygra en áhættan af aukaverkunum.

**HIV-jákvæðar konur eiga ekki að hafa barn á brjósti**, því HIV-sykingin getur borist í barnið með brjóstamjólk.

Lítið magn af innihaldsefnum Lamivudine/Zidovudine Teva getur einnig borist í brjóstamjólkina. Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um að hafa barn á brjósti:

**Ræddu strax við lækninn.**

## Akstur og notkun véla

**Lamivudine/Zidovudine Teva getur valdið sundli** og öðrum aukaverkunum sem skerða árvekni þína.

**Ekki aka eða stjórna vélum** nema þér líði vel.

## Lamivudine/Zidovudine Teva inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Lamivudine/Zidovudine Teva

**Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um.** Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypið Lamivudine/Zidovudine Teva töflur með svolitlu vatni. Lamivudine/Zidovudine Teva má taka með eða án matar.

Ef þú getur ekki gleypst töflurnar heilar má mylja þær og blanda saman við örlítið magn af mat eða drykk og taka allan skammtinn strax.

## Vertu í reglulegu sambandi við lækninn

Lamivudine/Zidovudine Teva hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða kvilla sem tengjast HIV-sýkingu.

**Vertu í sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Lamivudine/Zidovudine Teva nema að ráði læknisins.**

### **Ráðlagður skammtur er**

**Fullorðnir og unglingar sem vege 30 kg eða meira**

**Venjulegur skammtur af Lamivudine/Zidovudine Teva er ein tafla tvisvar á dag.**

Taktu töflurnar á ákveðnum tímum og láttu líða um 12 klst. á milli taflna.

**Börn sem eru á milli 21 og 30 kg að þyngd**

Venjulegur upphafsskammtur af Lamivudine/Zidovudine Teva er hálf tafla (½) tekin að morgni og ein heil tafla tekin að kvöldi.

**Börn sem eru á milli 14 og 21 kg að þyngd**

Venjulegur upphafsskammtur af Lamivudine/Zidovudine Teva er hálf tafla (½) tekin að morgni og hálf tafla (½) tekin að kvöldi.

Börn sem vege innan við 14 kg skulu taka lamivúdín og zídóvúdín (innihaldsefni Lamivudine/Zidovudine Teva) hvort í sínu lagi.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Lamivudine/Zidovudine Teva en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur óvart of mikið af Lamivudine/Zidovudine Teva skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

**Ef gleymist að taka Lamivudine/Zidovudine Teva**

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Meðferð með Lamivudine/Zidovudine Teva veldur oft rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti (fiturýrnun). Komið hefur fram að þessi rýrnun líkamsfitu er ekki að fullu afturkræf þegar notkun zídóvúdíns er hætt. Læknirinn skal fylgjast með vísbendingum um fiturýrnun. Láttu lækinn vita ef þú verður var/vör við rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti. Komi þessar vísbendingar fram skal stöðva notkun Lamivudine/Zidovudine Teva og breyta HIV-meðferð þinni.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Lamivudine/Zidovudine Teva eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir allar breytingar á heilsu þinni við lækinn.**

**Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Lamivudine/Zidovudine Teva geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.**

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar síðar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af völdum samsettrar meðferðar við HIV“.

### **Mjög algengar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði.

### Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**:

- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- lystarleysi
- sundl
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- húðútbrot
- hármisssir (*skalli*).

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð* eða *hvítkornafæð*)
- hækkun á lifrarensímum
- hækkun á *bílírúbíni* í blóði (efni framleitt í lifur) sem getur valdið því að húðin virðist gul.

### Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**:

- mæði
- vindgangur (*upphemba*)
- kláði
- máttleysi í vöðvum.

Sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*) eða allra tegunda blóðfrumna (*blóðfrumnafæð*).

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum**:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota í andliti, tungu eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarörðugleikum
- lifrarkvillar, svo sem gula, lifrarstækkun eða fitulifur, lifrabólga
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði, *sjá næsta kafla*, „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir samsettrar meðferðar við HIV-sýkingu“)
- brisbólga
- brjóstverkur; sjúkdómur í hjartavöðva (*hjärtavöðvakvilli*)
- flog (*krampar*)
- þunglyndis- eða kvíðatilfinning, einbeitingarvandamál, syfja
- meltingartruflanir, bragðskynstruflanir
- litabreytingar á nöglum, húð eða húð innan í munni
- flensulík tilfinning – kuldaþrollur og svitamyndun
- náladofi
- máttleysistilfinning í útlimum

- niðurbrot vöðvavefs
- doði
- tíðari þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- hækkun á ensími sem kallast amýlasi
- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum blóðkornum.

#### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir**

**Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum:**

Aukaverkun sem getur komið örsjaldan fram í blóðprófum er:

- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum eða hvítum blóðkornum (*vanmyndunarblóðleysi*).

#### **Ef þú færð aukaverkanir**

**Látið lækinn eða lyfjafræðing vita** ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynt alvarlegar eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV**

Samsett meðferð sem inniheldur Lamivudine/Zidovudine Teva getur valdið því að aðrir kvillar komi fram meðan á HIV-meðferð stendur.

#### **Gamlar sýkingar geta blossað upp**

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessar einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fyrir sjálfsöfnæmissjúkdómur (ástand sem kemur fyrir þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómur geta komið fyrir mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar á meðan þú tekur Lamivudine/Zidovudine Teva:

**Láttu lækinn strax vita.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

#### **Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun**

Sumir sem taka Lamivudine/Zidovudine Teva fá kvilla sem kallast mjólkursýrublóðsýring, ásamt lifrarstækkun.

Mjólkursýrublóðsýring stafar af uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum. Hún er mjög sjaldgæf og ef hún kemur fram gerist það yfirleitt eftir meðferð í nokkra mánuði. Hún getur verið lífshættuleg og valdið bilun í innri líffærum. Meiri líkur eru á að mjólkursýrublóðsýring komi fram hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm eða hjá einstaklingum sem eiga við offitu að stríða, einkum konum.

#### **Meðal einkenna mjólkursýrublóðsýringar eru:**

- djúp, hröð, erfið öndun
- svefnhöfgi
- dofi eða máttleysi í útlimum
- ógleði, uppköst

- magaverkur.

Meðan á meðferðinni stendur mun læknirinn fylgjast með þér með tilliti til einkenna um mjólkursýrublóðsýringu. Ef þú færð einhver af einkennunum sem lýst er hér fyrir ofan eða einhver önnur einkenni sem valda þér áhyggjum:

**Leitaðu til læknisins eins fljótt og hægt er.**

### **Beinvandamál geta komið upp**

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast beindrep. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

### **Meðal einkenna beindreps eru:**

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

**Láttu lækninn vita.**

### **Önnur áhrif sem geta komið fram í blóðprófum**

Samsett meðferð við HIV getur einnig valdið:

- hækkun á mjólkursýru í blóðinu, sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Lamivudine/Zidovudine Teva**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ílátinu eða umbúðunum og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

### Lamivudine/Zidovudine Teva inniheldur

- Virku innihaldsefni eru lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg.
- Önnur innihaldsefni eru: Töflukjarni: Sellulósi örkristallaður, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), natríum stearyl fúmarat. Filmuhúð töflu: Hýprómellósi 3cP, hýprómellósi 6cP, pólýsorbit 80, makrógól 400, títantvíoxíð E171.

### Lýsing á útliti Lamivudine/Zidovudine Teva og pakkingastærðir

Hvít, ílöng, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með deiliskoru og ígreyptri áletrun „L/Z“ á annarri hlið og „150/300“ á hinni.

Hægt er að brjóta töfluna.

Lamivudine/Zidovudine Teva er fánlegt í álpynnum eða HDPE ílátum sem innihalda 60 töflur.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

#### Framleiðandi

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**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

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi