

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg zidovudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule z zarezo in oznako "L/Z", odtisnjeno na eni ter »150/300« na drugi strani.

Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva je indicirano za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje okužb z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavje 4.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužb z virusom HIV.

Bolnik lahko zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek. Bolnik, ki tablet ne more pogoltniti, lahko tablete zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

*Odrasli in mladostniki s telesno maso 30 kg ali več:* Priporočeni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je ena tableta dvakrat na dan.

*Otroci s telesno maso od 21 kg do 30 kg:* Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica tablete zjutraj in ena cela tableta zvečer.

*Otroci s telesno maso od 14 kg do 21 kg:* Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica tablete dvakrat na dan.

Režim odmerjanja pri otrocih s telesno maso od 14 do 30 kg temelji predvsem na podatkih farmakokinetičnega modeliranja, na voljo pa so tudi podatki iz kliničnih študij s posamezno komponento zdravila, lamivudinom in zidovudinom. Zaradi možne prekomerne farmakokinetične izpostavljenosti zidovudinu je treba te bolnike skrbno nadzirati. V primeru prebavnih težav bo pri bolnikih s telesno maso od 21 do 30 kg pri alternativnem režimu odmerjanja (to je polovica tablete trikrat na dan) prenašanje zdravila morda boljše.

Pri otrocih s telesno maso manjšo od 14 kg se Lamivudin/zidovudin Teva tablet ne sme uporabljati, saj pri teh otrocih odmerka ni možno ustrezno prilagoditi otrokovi telesni masi. Tem bolnikom je treba predpisati uporabo lamivudina in zidovudina kot ločeni zdravilni učinkovini v skladu z navodili za

odmerjanje teh zdravil. Za te bolnike in bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, sta lamivudin in zidovudin na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

Za primere, ko je potrebno zdravljenje z eno od učinkovin zdravila Lamivudin/zidovudin Teva prekiniti ali odmerek zmanjšati, sta lamivudin in zidovudin na voljo tudi kot samostojni zdravili, in sicer v obliki tablet/kapsul ter peroralne raztopine.

*Oslabljen delovanje ledvic:* Zaradi manjšega očistka so koncentracije lamivudina in zidovudina pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic povečane. Ker bo tako verjetno potrebno odmerek posamezne učinkovine prilagoditi, je pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek  $\leq 50$  ml/min) priporočljivo uporabljati lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

*Jetrna okvara:* Skopi podatki pri bolnikih s cirozo kažejo, da lahko manjši obseg glukuronidacije pri bolnikih z jetrno okvaro privede do kopičenja zidovudina. Podatki pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva. Ker bo verjetno potrebno odmerek zidovudina prilagoditi, je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro priporočljivo uporabljati lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

*Prilagajanje odmerka pri bolnikih z neželenimi hematološkimi reakcijami:* Če se vrednost hemoglobina zmanjša pod 9 g/dl ali 5,59 mmol/l, ali se število nevtrofilcev zmanjša pod  $1,0 \times 10^9$  /l (glejte poglavji 4.3 in 4.4), bo verjetno potrebno odmerek zidovudina prilagoditi. Ker z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti zidovudin in lamivudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

*Odmerjanje pri starostnikih:* Specifični podatki niso na voljo, vendar pa je pri tej starostni skupini, zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot sta zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, potrebna posebna previdnost pri odmerjanju.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zidovudin je kontraindiciran pri bolnikih z izredno nizkim številom nevtrofilcev ( $< 0,75 \times 10^9$  /l) ali izredno nizkimi vrednostmi hemoglobina ( $< 7,5$  g/dl ali 4,65 mmol/l). Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva je torej pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

V to poglavje so vključena posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na lamivudin in zidovudin. Dodatnih previdnostnih ukrepov in opozoril, ki bi se nanašala na kombinirano zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva, ni.

V primerih, ko je potrebno odmerek posamezne učinkovine prilagoditi, je priporočljivo uporabiti lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili (glejte poglavje 4.2). V takšnih primerih mora zdravnik pri predpisovanju upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Sočasni uporabi stavudina in zidovudina se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

*Oportunistične okužbe:* Ker se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva ali s katerim koli drugim protiretrovirusnim zdravljenjem, še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti vezani na okužbo z virusom HIV, morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom

zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z virusom HIV.

*Neželene hematološke reakcije:* Pri bolnikih, ki prejemajo zidovudin se lahko pričakuje pojav anemije, nevtropenije in levkopenije (navadno sekundarno po nevtropeniji). Te so se pogosteje pojavile pri višjih odmerkih zidovudina (1200 do 1500 mg/dan) in pri bolnikih, ki so že pred začetkom zdravljenja imeli zmanjšano zalogo kostnega mozga, še posebej pri tistih v napredovalem obdobju HIV bolezni. Hematološke parametre je torej potrebno pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva, skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.3). Ti hematološki učinki se navadno ne pojavijo prej kot po štirih do šestih tednih zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo simptomatsko HIV boleznijo je priporočljivo, da se krvne preiskave v prvih treh mesecih zdravljenja opravljajo vsaj vsaka dva tedna, pozneje pa najmanj enkrat na mesec.

Pri bolnikih v zgodnjem obdobju HIV bolezni, so neželene hematološke reakcije redke. Odvisno od splošnega stanja bolnika se lahko krvne preiskave opravljajo tudi redkeje, na primer od enkrat mesečno do enkrat na tri mesece. Če se med zdravljenjem z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva pojavi huda anemija ali supresija kostnega mozga, bo verjetno potrebno odmerek zidovudina dodatno prilagoditi. Enako velja za bolnike, ki imajo kostni mozeg prizadet že pred začetkom zdravljenja, npr. hemoglobin  $< 9$  g/dl (5,59 mmol/l) ali število nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9$  /l (glejte poglavje 4.2). Ker z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti zidovudin in lamivudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

*Pankreatitis:* Pri bolnikih, ki so se zdravili z lamivudinom in zidovudinom so bili primeri pankreatitisa redki. Vendar ni pojasnjeno, če so bili ti primeri posledica protiretrovirusnega zdravljenja ali posledica osnovne HIV bolezni. Če klinični znaki, simptomi ali laboratorijska odstopanja kažejo na možnost pankreatitisa, je potrebno zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva nemudoma prekiniti.

*Laktacidoza:* Pri uporabi zidovudina so poročali o laktacidozi, navadno v povezavi s hepatomegalijo in jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifično splošno slabo počutje, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično oslabeledostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

V primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali hitrega zviševanja ravni aminotransferaz je treba zdravljenje z zidovudinom prekiniti.

Pri dajanju zidovudina kateremu koli bolniku (še zlasti debelim bolnicam) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravil in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebej ogroženi so lahko bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je treba pozorno spremljati.

*Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero:* Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudin. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni

nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

*Lipoatrofija:* Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki ga povezujejo s toksičnostjo za mitohondrije. Pojavnost in izrazitost lipoatrofije sta odvisni od kumulativne izpostavljenosti. Ta izguba maščobnega tkiva, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici, je lahko ob prehodu na shemo zdravljenja brez zidovudina ireverzibilna. Bolnike je treba med zdravljenjem z zidovudinom in zdravili, ki vsebujejo zidovudin redno ocenjevati glede znakov lipoatrofije. Če obstaja sum, da se razvija lipoatrofija, je treba preiti na drugačno shemo zdravljenja.

*Telesna masa in presnovni parametri:* Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

*Sindrom imunske reaktivacije:* Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* (pogosto omenjena kot PCP). Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunski hepatitis), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

*Bolezni jeter:* V primeru sočasnega zdravljenja bolezni HIV in hepatitisa B z lamivudinom, so dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, na voljo v Povzetku glavnih značilnosti za lamivudin 100 mg.

Varnosti in učinkovitosti uporabe zidovudina pri bolnikih z znatnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B, zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva ukinemo, je potrebno 4 mesece periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitiv lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa.

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

*Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa C:* Zaradi večjega tveganja za pojav anemije sočasne uporabe ribavirina in zidovudina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

*Osteonekroza:* Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Zdravila Lamivudin/zidovudin Teva se ne sme jemati skupaj s katerikoli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vsebuje lamivudin in zidovudin, zato je katerakoli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, pomembna tudi za zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva. S kliničnimi študijami je bilo dokazano, da med lamivudinom in zidovudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Zidovudin se presnovi predvsem z encimi UGT; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT lahko spremeni izpostavljenost zidovudinu. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posredujejo organski kationski transporterji; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh transporterjev ali z nefrotoksičnimi zdravili lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Lamivudin in zidovudin se znatneje ne presnavljata s pomočjo encimov iz skupine citokrom P<sub>450</sub> (kot so CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) omenjenega encimskega sistema tudi ne zavirata ali inducirata. Torej obstaja le majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, z nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi iz skupine P<sub>450</sub>.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Spodnji seznam ni izčrpen, temveč reprezentativen za raziskovane skupine.

Zdravila po terepevtskem področju	Medsebojno delovanje geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<b>ANTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
didanozin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
didanozin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
stavudin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Kombinacija ni priporočljiva.
stavudin/zidovudin	In vitro antagonizem anti-HIV aktivnosti med stavudinom in zidovudinom bi lahko povzročil zmanjšano učinkovitost obeh zdravil.	
<b>ANTIINFektivNA ZDRAVILA</b>		
atovakon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana.
atovakon/zidovudin (750 mg dvakrat na dan s hrano/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑33% AUC atovakona ↔	
klaritromicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Med uporabo zdravila Lamivudin/zidovudin Teva in uporabo klaritromicina morata miniti vsaj 2 uri.
klaritromicin /zidovudin (500 mg dvakrat na dan/100 mg na 4 ure )	AUC zidovudina ↓12%	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin	lamivudin: AUC ↑40%	Prilagoditev odmerjanja zdravila Lamivudin/zidovudin

(160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/enkraten odmerek 300 mg)	trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega transporterja)	Teva ni potrebna, razen če ima bolnik okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2). Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično kontrolirati. Veliki odmerki trimetoprima/ sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
flukonazol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana.
flukonazol/zidovudin (400 mg enkrat na dan/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑74% (zavrtje UGT)	Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKROBAKTERIAJMI</b>		
rifampicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/zidovudin (600mg enkrat na dan/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↓48% (indukcija UGT)	
<b>ANTIEPILEPTIKI</b>		
fenobarbital/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije zidovudina preko indukcije UGT.	
fenitoin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Kontrolirajte koncentracijo fenitoina.
fenitoin/zidovudin	AUC fenitoina ↑↓	
valprojska kislina/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana.
valprojska kislina/zidovudin (250 mg ali 500 mg trikrat na dan/100 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑80% (zavrtje UGT)	Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
<b>ANTIHIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H1)</b>		
ranitidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.  Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

cimetidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.  Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Cimetidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
<b>CITOTOKSIČNA ZDRAVILA</b>		
kladribin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.  <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekatere klinične ugotovitve potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).  Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona ni verjetna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/zidovudin (30 do 90 mg enkrat na dan/200 mg na 4 ure)	AUC zidovudina ↑43% AUC metadona ↔	
<b>URIKOZURIKI</b>		
probenecid/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
probenecid/zidovudin (500 mg štirikrat na dan/2 mg/kg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑106%  (zavrtje UGT)	
<b>RAZNO</b>		
Raztopina sorbitola (3,2g , 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerek lamivudina 300 mg peroralne raztopine  lamivudin:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Lamivudine/zidovudin Teva z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol,



		maltitol) skupaj z lamivudinom. Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Okrajšave: ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, C<sub>max</sub> = največja opažena koncentracija, CL/F = navidezni peroralni očistek

Opisano je bilo poslabšanje anemije zaradi ribavirina, če je bil zidovudin del sheme za zdravljenje HIV, čeprav natančni mehanizem tega ni razjasnjen. Sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje anemije (glejte poglavje 4.4).

Razmisliti je treba o zamenjavi zidovudina v shemi ART, če je ta že vpeljana. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki imajo anamnezo anemije, izzvane z zidovudinom.

Tveganje neželenih učinkov na zidovudin lahko poveča tudi sočasno zdravljenje, zlasti akutno zdravljenje, s potencialno mielosupresivnimi zdravili (npr. sistemskim pentamidinom, dapsonom, pirimetaminom, kotrimoksazolom, amfotericinom, flucitozinom, ganciklovirjem, interferonom, vinkristinom, vinblastinom ali doksorubicinom). Če je sočasno zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva in katerim od teh zdravil potrebno, je treba posebej paziti na spremljanje delovanja ledvic in hematoloških parametrov ter v kolikor je potrebno, je treba odmerke enega ali več zdravil zmanjšati.

Maloštevilni podatki kliničnih preskušanj ne kažejo bistveno večjega tveganja neželenih učinkov zidovudina s kotrimoksazolom (glejte informacije o medsebojnem delovanju zgoraj glede lamivudina in kotrimoksazola), aerosoliziranim pentamidinom, pirimetaminom in aciklovirjem pri odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi antiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka. Dokazano je bilo, da uporaba zidovudina samega pri nosečnicah in nadaljnje zdravljenje novorojenčkov zmanjša odstotek prenosa okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Obsežni podatki o nosečnicah, ki so jemale lamivudin ali zidovudin, niso pokazali malformacijske toksičnosti (za vsakega več kot 3000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju, od tega več kot 2000 izidov po izpostavljenosti obema, lamivudinu in zidovudinu). Glede na omenjeno obsežno količino podatkov, maloformacijsko tveganje pri ljudeh ni verjetno.

Učinkovini zdravila Lamivudin/zidovudin Teva lahko inhibirata replikacijo celične DNK in zidovudin se je izkazal za transplacentalno karcinogenega v eni študiji na živalih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva ter zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev: dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi in vitro in in vivo v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-

negativnih dojenčkov, ki so bili in utero in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4)

### Dojenje

Tako lamivudin kot zidovudin se izločata v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne tistim ugotovljenim v serumu.

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Po uporabi enkratnega odmerka 200 mg zidovudina pri ženskah, okuženih s HIV, je bila povprečna koncentracija zidovudina v materinem mleku in serumu podobna.

Priporočljivo je, da matere, ki so okužene z virosum HIV, v nobenem primeru ne dojijo svojih otrok in se tako izognejo eni od možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

### Plodnost

V študijah na podganjih samcih in samicah niso ne za zidovudin in ne za lamivudin ugotovili, da bi škodljivo vplivala na plodnost. Podatkov o njenem vplivu na plodnost žensk ni. Pri moških ni bilo ugotovljeno, da bi zidovudin vplival na število, morfologijo ali gibljivost semenčic.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

## **4.8 Neželeni učinki**

O neželenih učinkih so poročali tako med zdravljenjem bolezni HIV z lamivudinom in zidovudinom posamezno kot tudi med zdravljenjem s kombinacijo obeh. Za mnoge od teh učinkov ni povsem jasno, ali so povezani z lamivudinom ali zidovudinom, s katerim izmed številnih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali pa so posledica samega osnovnega bolezenskega procesa.

Ker zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vsebuje lamivudin in zidovudin, lahko pričakujemo vrsto in resnost neželenih učinkov, ki so značilni za zdravljenje s posameznim zdravilom lamivudina ali zidovudina. O povečanju toksičnosti zaradi sočasne uporabe obeh učinkovin ni podatkov.

Pri uporabi zidovudina so poročali o primerih laktacidoze, včasih s smrtnim izidom, navadno v povezavi s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazno na obrazu, udih in zadnjici. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Lamivudine/Zidovudine Teva, je treba pogosto pregledovati in vprašati po znakih lipoatrofije. V primeru razvoja lipoatrofije se ne sme nadaljevati zdravljenja z zdravilom Lamivudine/Zidovudine Teva (glejte poglavje 4.4).

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

### **Lamivudin:**

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem s to učinkovino; razvrščeni so po telesnih sistemih, organih in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Občasni:* nevtropenija in anemija (obe občasno v hudi obliki), trombocitopenija

*Zelo redki:* čista aplazija rdečih krvnih celic

#### Presnovne in prehranske motnje

*Zelo redki:* laktacidoza

#### Bolezni živčevja

*Pogosti:* glavobol, nespečnost

*Zelo redki:* periferna nevropatija (ali parestezija)

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Pogosti:* kašelj, nosni simptomi

#### Bolezni prebavil

*Pogosti:* navzea, bruhanje, bolečine ali krči v trebuhu, diareja

*Redki:* pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Občasni:* prehodno zvišane ravni jetrnih encimov (AST, ALT)

*Redki:* hepatitis

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* kožni izpuščaji, alopecija

*Redki:* angioedem

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Pogosti:* artralgija, mišične okvare

*Redki:* rabdomioliza

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* utrujenost, splošno slabo počutje, vročica

### **Zidovudin:**

Profil neželenih učinkov je bil podoben pri odraslih in mladostnikih. Najresnejši neželeni učinki vključujejo anemijo (ki utegne zahtevati transfuzije), nevtropenijo in levkopenijo. Pogosteje so se pojavile pri dajanju višjih odmerkov (1200-1500 mg/dan) in pri bolnikih v napredovalem obdobju bolezni (zlasti če so imeli že pred začetkom zdravljenja zmanjšano zalogo kostnega mozga), še posebej pa pri bolnikih, pri katerih je bilo število celic CD4 manjše od 100/mm<sup>3</sup> (glejte poglavje 4.4). Incidenca nevtropenije je bila večja tudi pri bolnikih, pri katerih je bilo število nevtrofilcev ali koncentracija hemoglobina in vitamina B12 v serumu nizka že pred začetkom zdravljenja z

zidovudinom.

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem s to učinkovino; razvrščeni so po telesnih sistemih, vrsti organa in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/1.0000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Pogosti:* anemija, nevtropenija in levkopenija

*Občasni:* trombocitopenija in pancitopenija (s hipoplazijo kostnega mozga)

*Redki:* čista aplazija rdečih krvnih celic

*Zelo redki:* aplastična anemija

#### Presnovne in prehranske motnje

*Redki:* laktacidoza v odsotnosti hipoksemije, anoreksija

#### Psihiatrične motnje

*Redki:* anksioznost in depresija

#### Bolezni živčevja

*Zelo pogosti:* glavobol

*Pogosti:* omotičnost

*Redki:* nespečnost, parestezija, dremavost, zmanjšana sposobnost koncentracije, krči

#### Srčne bolezni

*Redko:* kardiomiopatija

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasni:* dispneja

*Redki:* kašelj

#### Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* navzea

*Pogosti:* bruhanje, bolečine v trebuhu in diareja

*Občasni:* napenjanje

*Redki:* pigmentacija ustne sluznice, motnje v okušanju in dispepsija, pankreatitis

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Pogosti:* zvišane ravni jetrnih encimov in bilirubina v krvi

*Redki:* obolenja jeter, kot npr. huda hepatomegalija s steatozo

#### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* kožni izpuščaj in pruritus

*Pogosti:* pigmentacija nohtov in kože, urtikarija in znojenje

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Pogosto:* mialgija

*Občasni:* miopatija

#### Bolezni sečil

*Redki:* pogosto uriniranje

#### Motnje reprodukcije in dojk

*Redki:* ginekomastija

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* splošno slabo počutje

*Občasni:* vročica, splošne bolečine in astenija

*Redki*: mrzlica, bolečine v prsih in sindrom, podoben influenci

Podatki, zbrani tako v s placebom nadzorovanih raziskavah, kot v odprtih raziskavah, kažejo, da se pogostnost navzeje in drugih pogosteje omenjenih kliničnih neželenih učinkov s časom vztrajno zmanjšuje v prvih tednih zdravljenja z zidovudinom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Lamivudin/zidovudin Teva so omejene. Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka zidovudina ali lamivudina niso poročali o specifičnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8), ter po potrebi pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, čeprav tega niso preučevali. Kot kaže, imata hemodializa in peritonealna dializa omejen učinek na izločanje zidovudina, vendar pospešujeta izločanje glukuronidnega presnovka. Podrobnejši podatki so v posameznih navodilih za predpisovanje lamivudina in zidovudina.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije; Oznaka ATC: J05AR01

Lamivudin in zidovudin sta nukleozidna analoga, ki učinkujeta proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Poleg tega lamivudin učinkuje tudi proti virusu hepatitisa B (HBV). Obe zdravili se znotrajcelično presnavljata v svoji aktivni obliki, lamivudin 5'-trifosfat (TP) oziroma zidovudin 5'-TP. Njun glavni način učinkovanja je prekinitve verige pri virusni reverzni transkripciji. Lamivudin-TP in zidovudin-TP delujeta kot selektivna zaviralca *in vitro* replikacije virusov HIV-1 in HIV-2; lamivudin učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin in nevirapin) niso zaznali *in vitro*. Antagonističnih učinkov z zidovudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin in interferon- $\alpha$ ) niso zaznali *in vitro*.

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin je povezana s pojavom spremembe aminokislina M184V blizu aktivnega mesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki jih zdravimo s protiretrovirusnimi zdravili, ki vključujejo lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in tudi zmanjšano zmožnost virusne replikacije *in vitro*. *In vitro* raziskave kažejo, da lahko virusni izolati, neobčutljivi na zidovudin, razvijejo občutljivost na zidovudin, če istočasno razvijejo neobčutljivost na lamivudin. Vendar pa klinična relevantnost teh odkritij za zdaj še ni dodobra raziskana.

*In vitro* pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino protiretrovirusnih učinkovin, imenovanih nukleozidni zaviralci. Zidovudin in stavudin ohranita protiretrovirusno aktivnost na virus

HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje občutljivosti za didanozin; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se glede na metodološke dejavnike lahko spreminjajo.

Lamivudin izkazuje *in vitro* nizko citotoksičnost do limfocitov v perifernem krvnem obtoku, do dozorelih limfocitov, do celičnih linij monocitov-makrofagov ter do vrste progenitorskih celic kostnega mozga. Odpornost na analoge timidina (med katere sodi tudi zidovudin) je nadrobno opisana in se kaže kot postopna akumulacija do šestih specifičnih mutacij reverzne transkriptaze virusa HIV, in sicer na kodonih 41, 67, 70, 210, 215 in 219. Virusi s pomočjo kombinacije mutacij na kodonih 41 in 215 ali z akumulacijo najmanj štirih od šestih mutacij pridobijo fenotipsko odpornost na analoge timidina.

Pri navzkrižni rezistenci na več zdravil opažamo dva vzorca mutacij, ki imata za posledico fenotipsko odpornost na AZT (zidovudin), pa tudi na druge NRTI: za prvega so značilne mutacije reverzne transkriptaze virusa HIV na kodonih 62, 75, 77, 116 in 151, drugi pa je povezan z mutacijo T69S in vrivanjem 6-baznih parov na istem položaju. Oba opisana vzorca mutacij, ki vodita v navzkrižno rezistenco močno omejujeta bodoče terapevtske možnosti.

### *Klinične izkušnje*

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom zmanjšuje obremenitev z virusom HIV-1 in povečuje število celic CD4. Rezultati kažejo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom signifikantno zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni in smrtnost.

Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da lamivudin skupaj z zidovudinom pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, zakasni pojav izolatov, odpornih na zidovudin. Pri posameznikih, ki jemljejo lamivudin in zidovudin skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali brez njih, in pri katerih je navzoča M184V mutanta virusa, prav tako pride do zakasnitve pojava mutacij, ki povzročijo rezistenco na zidovudin in stavudin (mutacije analogov timidina; TAM).

Odnos med *in vitro* občutljivostjo virusa HIV na lamivudin in zidovudin ter kliničnim odzivom na zdravljenje z lamivudinom/zidovudinom še preučujejo.

Ugotovili so, da je lamivudin pri odmerku 100 mg enkrat dnevno učinkovit tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično infekcijo z virusom hepatitisa B (za podrobnosti iz kliničnih raziskav glejte povzetek glavnih značilnosti lamivudina 100 mg).

Učinkov lamivudina pri bolnikih z virusom HIV, ki so sočasno okuženi z virusom HBV, niso posebej preučevali.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Lamivudin in zidovudin se dobro absorbirata iz gastrointestinalnega trakta. Biološka uporabnost peroralnega lamivudina se običajno giblje med 80 in 85 %, zidovudina pa med 60 in 70 %.

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva so v raziskavi bioekvivalentnosti primerjali s 150 mg tabletami lamivudina in 300 mg tabletami zidovudina, ki so jih bolniki jemali skupaj. Prav tako so proučevali učinek hrane na hitrost in obseg absorpcije. Rezultati so pokazali, da je zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva bioekvivalentno 150 mg odmerku lamivudina in 300 mg odmerku zidovudina danih v ločenih tabletah, če ju bolniki vzamejo na tešče.

Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Lamivudin/zidovudin Teva so pri zdravih prostovoljcih srednje (CV) vrednosti C<sub>max</sub> lamivudina znašale 1,6 µg/ml (32 %) in zidovudina 2,0 µg/ml (40 %), pripadajoče vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa so bile 6,1 µg h/ml (20 %) oziroma 2,4 µg h/ml (29 %). Srednja vrednost (razpon) t<sub>max</sub> lamivudina je bila 0,75 ure (0,50 - 2,00), zidovudina pa 0,50 ure (0,25 - 2,00). Obseg absorpcije (AUC<sub>∞</sub>) lamivudina in zidovudina in ocene razpolovnih časov po aplikaciji zdravila Lamivudin/zidovudin Teva s hrano so bile podobne kakor pri aplikaciji na tešče,

čeprav se je hitrost absorpcije ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) zmanjšala. Na osnovi teh podatkov se lahko zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vzame s hrano ali brez nje.

Pri uporabi zdrobljenih tablet v manjši količini redke hrane ali tekočine vpliva na farmacevtsko kakovost in s tem na klinično učinkovitost ne pričakujemo. Ta zaključek temelji na fizikalnokemijskih in farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da bolnik tableto zdrobi in jo nato v celoti doda redki hrani ali tekočini ter takoj zaužije.

### Porazdelitev

Raziskave intravenskega lamivudina in zidovudina so pokazale, da znaša njun srednji navidezni volumen porazdelitve 1,3 l/kg za lamivudin oziroma 1,6 l/kg za zidovudin. Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja in se le omejeno veže na glavni plazemski protein albumin (<36 % serumskega albumina *in vitro*). Obseg vezave na plazemske proteine znaša pri zidovudinu od 34 do 38 %. Interakcije, ki bi obsegale izpodrivanje z vezavnih mest pri zdravilu Lamivudin/zidovudin Teva, niso pričakovane.

Podatki kažejo, da lamivudin in zidovudin prehajata v centralni živčni sistem (CŽS) in dosežeta cerebrospinalno tekočino (CST). Srednje vrednosti razmerja koncentracij CST/serum lamivudina in zidovudina so znašale približno 0,12 za lamivudin oziroma 0,5 za zidovudin, 2 do 4 ure po peroralni aplikaciji. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

### Biotransformacija

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10 %) in majhne vezave na plazemske proteine.

Zidovudin 5'-glukuronid je glavni presnovek zidovudina v plazmi in v urinu, nanj odpade približno 50 – 80 % apliciranega odmerka, ki se izloči preko ledvic. 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) so identificirali kot presnovek zidovudina, ki se tvori po intravenski aplikaciji.

### Izločanje

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (>70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Raziskave pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom  $\leq 50$  ml/min je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V raziskavah z intravenskim zidovudinom je bila njegova srednji končni razpolovni čas v plazmi 1,1 ure, srednji sistemski očistek pa 1,6 l/h/kg. Ledvični očistek zidovudina ocenjujejo na 0,34 l/h/kg, kar kaže na glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo v ledvicah. Pri bolnikih z napredovalo odpovedjo ledvic so koncentracije zidovudina povišane.

*Farmakokinetika pri otrocih:* Pri otrocih, starejših od 5-6 mesecev, je farmakokinetični profil zidovudina podoben farmakokinetičnemu profilu pri odraslih. Zidovudin se dobro absorbira iz črevesa. Biološka uporabnost se je pri vseh proučevanih odmerkih pri odraslih in otrocih gibala v razponu od 60 do 74 %, srednja vrednost je bila 65 %. Pri uporabi zidovudina (v obliki raztopine) v odmerku  $120 \text{ mg/m}^2$  telesne površine je bila največja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{ssmax}$ )  $4,45 \text{ } \mu\text{M}$  ( $1,19 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ), pri uporabi zidovudina v odmerku  $180 \text{ mg/m}^2$  telesne površine pa  $7,7 \text{ } \mu\text{M}$  ( $2,06 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ). Pri odmerku  $180 \text{ mg/m}^2$  štirikrat na dan je bila pri otrocih dosežena podobna sistemska izpostavljenost (24-urni AUC  $40,0 \text{ ur } \mu\text{M}$  ali  $10,7 \text{ ur } \mu\text{g/ml}$ ) kot pri odmerku  $200 \text{ mg}$  šestkrat na dan pri odraslih ( $40,7 \text{ ur } \mu\text{M}$  ali  $10,9 \text{ ur } \mu\text{g/ml}$ ).

Pri šestih z virusom HIV okuženih otrocih, starih od 2 do 13 let, so vrednotili plazemsko

farmakokinetiko zidovudina pri uporabi zidovudina v odmerku 120 mg/m<sup>2</sup> trikrat na dan in pri uporabi odmerka 180 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan. Kaže, da je sistemska plazemska izpostavljenost (dnevni AUC in C<sub>max</sub>) pri režimu odmerjanja dvakrat na dan enaka kot pri uporabi enakega skupnega dnevnega odmerka v obliki treh deljenih odmerkov [Bergshoeff, 2004].

Pri otrocih je farmakokinetika lamivudina na splošno podobna kot pri odraslih. Vendar pa je pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka uporabnost (približno 55-65 %) manjša. Razen tega so pri mlajših otrocih večje tudi vrednosti sistemskega očistka, vendar pa se s starostjo zmanjšujejo in se pri starosti 12 let približajo vrednostim pri odraslih. Zaradi teh razlik je priporočljivi odmerek lamivudina pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso manjšo od 30 kg) 4 mg/kg dvakrat na dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC<sub>0-12</sub> v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30 % manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

*Farmakokinetika med nosečnostjo:* Farmakokinetika lamivudina in zidovudina je podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki lamivudina in zidovudina v kombinaciji, ki imajo klinični pomen so anemija, nevtropenija in levkopenija.

#### *Mutanegnost in karcinogenost*

Niti lamivudin niti zidovudin v poskusih z bakterijami nista pokazala mutagenosti, vendar pa skladno z drugimi nukleozidnimi analogi inhibirata replikacijo celične DNK *in vitro* testih na celicah sesalcev, kot so celice mišjega limfoma.

Lamivudin pri odmerkih, ki so dali 40- do 50-krat večje plazemske koncentracije od terapevtskih, *in vivo* ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Zidovudin, v ponavljajočih odmerkih peroralno apliciran mišim v okviru mikronukleusnega testa, je imel klastogene učinke. Pri bolnikih z AIDS-om, ki se zdravijo z zidovudinom, so v limfocitih iz periferne krvi opazili večje število lomov kromosomov.

Pilotna raziskava je pokazala, da se zidovudin vgradi v jedrno DNA levkocitov pri odraslih, vključno pri nosečnicah, ki jemljejo zidovudin za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 ali za preprečitev prenosa virusa z matere na otroka. Zidovudin se je vgradil tudi v DNA levkocitov iz popkovnice otrok, katerih matere so zdravili z zidovudinom. V raziskavah genotoksičnosti preko placent so na opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Raziskava je pokazala, da je pri fetusih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji prišlo do obširne vgraditve nukleozidnih analogov DNA v več organov fetusa in večjega skrajšanja telomer, kot pri tistih, ki so bili izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen tega odkritja še ni pojasnjen.

Morebitnega karcinogenega potenciala kombinacije lamivudina z zidovudinom še niso proučili.

V raziskavah karcinogenosti dolgoročne peroralne uporabe pri podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala.

V raziskavah karcinogenosti peroralne uporabe zidovudina na miših in podganah so opazili pozni pojav tumorjev vaginalnega epitela. Nadaljnja raziskava intravaginalne karcinogenosti je potrdila hipotezo, da so vaginalni tumorji posledica dolgoročne lokalne izpostavljenosti vaginalnega epitela samic glodavcev visokim koncentracijam nemetaboliziranega zidovudina v urinu. Pri obeh vrstah živali obeh spolov niso opazili drugih z zidovudinom povezanih tumorjev.

Razen tega so na miših izvedli še dve raziskavi transplacentalne karcinogenosti. V prvi raziskavi, ki jo



je izvedel ameriški Nacionalni inštitut za rakave bolezni so brejim mišim od 12. do 18. dne brejosti dajali maksimalne tolerabilne odmerke zidovudina. Eno leto po kotitvi je pri tistem delu podmladka, ki je bil izpostavljen največjim odmerkom (420 mg/kg/končne telesne teže ob skotitvi), prišlo do pogostejšega pojava tumorjev na pljučih, jetrih in ženskih reproduktivnih organih.

V drugi raziskavi so mišim v obdobju 24 mesecev dajali zidovudin v odmerkih po 40 mg/kg, s prenatalnim začetkom izpostavljenosti od 10. dne starosti zarodka dalje. Edine posledice uživanja zdravila so bili pozno nastali tumorji vaginalnega epitela, ki so se pojavljali približno enako pogosto in ob enakem času kot tumorji v standardni raziskavi peroralne karcinogenosti. Tako druga raziskava ni pokazala, da bi zidovudin deloval kot transplacentalni karcinogen.

Ker klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo na to, da pri človeku potencialna klinična korist prevlada nad tveganjem zaradi karcinogenosti.

Raziskave reproduktivne toksičnosti, v katerih so dajali lamivudin brejim kunčicam, so že v relativno nizkih sistemskih koncentracijah, primerljivih s tistimi, ki jih dosegamo pri človeku, pokazale zvišano število zgodnjih smrti zarodkov, v nasprotju s podganami, kjer ni bilo zvišanja celo pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti. Zidovudin je imel na obe vrsti živali podoben učinek, vendar le pri izredno visoki sistemski izpostavljenosti učinkovini. V raziskavah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki so za brejo podgano toksični je v fazi organogeneze zidovudin povzročil porast incidence malformacij, pri nižjih odmerkih pa pri zarodkih niso opazili nobenih nenormalnosti.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
natrijev karboksimetilškrob (tip A)  
natrijev stearil fumarat

*Filmska obloga tablete:*

hipromeloza 3cP  
hipromeloza 6cP  
polisorbat 80  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti:

OPA/Alu/PVC aluminijasti pretisni omoti

Plastenke:

Neprozorne bele HDPE plastenke z neprozornim belim, za otroke varnim pokrovčkom na navoj in z aluminijastim pečatom.

Tako ena kot druga vrsta pakiranja vsebujeta po 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih navodil za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

#### **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 02.03.2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 19.11.2015

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

**MM/LLLL**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC(IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI ALI ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA – PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin/zidovudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
20314GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/663/001

EU/1/10/663/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lamivudin/zidovudin Teva

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin/zidovudin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin/zidovudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 ilmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lamivudin/zidovudin Teva

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

**PLASTENKE**

### 1. IME ZDRAVILA

Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin/zidovudin

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje  
lamivudin 150 mg  
zidovudin 300 mg

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

### 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

### 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Lamivudin/zidovudin Teva 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete lamivudin/zidovudin

**Pred začetkom jemanja uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva
3. Kako jemati zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lamivudin/zidovudin Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in otrocih.**

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vsebuje dve zdravilni učinkovini, ki se uporabljata za zdravljenje okužb s HIV: lamivudin in zidovudin. Obe sodita v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (ZVRT)*.

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva okužbe z virusom HIV ne ozdravi, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poleg tega tudi poveča število celic CD4 v vaši krvi. CD4 celice so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb.

Na zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva se ne odzovejo vsi bolniki enako. Vaš zdravnik bo kontroliral učinkovitost vašega zdravljenja.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva**

**Ne uporabljajte zdravila Lamivudin/zidovudin Teva:**

- če ste **alergični** na lamivudin ali zidovudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **zelo nizko število rdečih krvnih celic (anemija)** ali **zelo nizko število belih krvnih celic (nevtropenija)**.

**Posvetujte se z vašim zdravnikom**, če menite, da se to nanaša na vas.

**Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Lamivudin/zidovudin Teva**

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, so bolj ogroženi zaradi resnih neželenih učinkov. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če ste okuženi z virusom hepatitisa B, ne prenehajte z jemanjem zdravila Lamivudin/zidovudin Teva brez zdravnikovega navodila, kajti vaš hepatitis se lahko ponovi);

- če imate **bolezen ledvic**;
- če imate **prekomerno telesno težo** (še posebej, če ste ženska).

**Posvetujte se z vašim zdravnikom, če kaj od tega velja za vas.** Vaš zdravnik se bo odločil, ali so učinkovine primerne za vas. Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

#### **Bodite pozorni na pomembne simptome**

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se pojavijo druge motnje, ki so lahko resne. Medtem ko jemljete zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

**Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.**

#### **Zaščitite druge ljudi**

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša.

Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

#### **Druga zdravila in zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva**

**Povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera druga zdravila,** ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva začnete prejemati kakšno novo zdravilo.

#### **Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva:**

- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin za zdravljenje **okužbe s HIV ali hepatitisom B**;
- emtricitabin, za zdravljenje **okužbe s HIV**;
- stavudin ali zalcitabin, za zdravljenje **okužbe s HIV**;
- ribavirin ali injekcije s ganciklovirjem za zdravljenje **virusnih okužb**;
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**;
- kladribin, ki se uporablja pri zdravljenju **dlakastocelične levkemije**.

**Zdravniku morate povedati,** če se zdravite s katerimkoli od teh zdravil.

**Nekatera zdravila lahko povečajo verjetnost, da boste imeli neželene učinke, ali pa da bodo neželeni učinki hujši. To so:**

- natrijev valproat za zdravljenje **epilepsije**;
- interferon za zdravljenje **virusnih okužb**;
- pirimetamin za zdravljenje **malariae** in ostalih okužb z zajedalci;
- dapson, za preprečevanje **pljučnice** in zdravljenje okužb kože;
- flukonazol ali flucitozin, za zdravljenje **glivičnih okužb**, kot je **kandida**;
- pentamidin ali atovakon za zdravljenje okužb z zajedalci, kot je pljučnica povzročena s ***Pneumocystis Pneumocystis jirovecii*** (pogosto omenjena kot **PCP**);
- amfotericin ali kotrimoksazol za zdravljenje **bakterijskih in glivičnih okužb**;
- probenecid, za zdravljenje **putike** in podobnih stanj in se ga da skupaj z nekaterimi antibiotiki, da se doseže boljšo učinkovitost;
- **metadon**, ki se uporablja kot **nadomestek heroina**;
- vinkristin, vinblastin ali doksorubicin, za **zdravljenje raka**.

**Zdravniku morate povedati,** če se zdravite s katerimkoli od teh zdravil.

**Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva**



To so:

- antibiotik **klaritromicin**;  
Če jemljete klaritromicin, vzemite vaš odmerek vsaj 2 uri pred ali po tem, ko vzamete zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva.
- **fenitoin**, za zdravljenje **epilepsije**.  
**Zdravniku morate povedati**, če jemljete fenitoin. Vaš zdravnik vas bo morda dodatno opazoval, medtem ko jemljete zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva.
- redna uporaba zdravil (večinoma raztopine), ki vsebujejo **sorbitol ali druge sladkorne alkohole** (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol);

**Posvetujte se z zdravnikom** ali farmacevtom, če jemljete katero koli od teh zdravil.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, zanosite ali če načrtujete nosečnost, se posvetujte s svojim zdravnikom o tveganjih in koristih jemanja zdravila Lamivudin/zidovudin Teva za vas in vašega otroka.

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku. Če ste zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

### **Dojenje**

**Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti**, kajti okužba z virusom HIV se lahko z mlekom prenese na otroka.

Majhna količina sestavin zdravila Lamivudin/zidovudin Teva lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.**

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva lahko povzroči omotičnost** in tudi druge neželene učinke, ki vplivajo na zmanjšano pripravljenost.

**Ne upravljajte vozil in strojev**, če se ne počutite dobro.

## **3. Kako jemati zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva**

**Pri jemanju zdravila Lamivudin/zidovudin Teva natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tableto Lamivudin/zidovudin Teva pogoltnite celo z nekaj vode. Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če tablete (tablet) ne morete pogoltniti, lahko tableto (tablete) zdrobite in dodate v manjšo količino redkega živila ali hrane ter nato takoj v celoti zaužijete.

### **Bodite v rednem stiku z vašim zdravnikom**

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva pomaga obvladovati vašo bolezen. Morate ga jemati redno in vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Lahko pa, da se bodo razvile druge okužbe ali bolezni povezane z okužbo s HIV.

**Bodite v stiku z vašim zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Lamivudin/zidovudin Teva brez zdravnikovega nasveta.**

## **Koliko zdravila morate vzeti**

### **Odrasli in mladostniki, ki so težki vsaj 30 kg**

**Običajni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je ena tableta dvakrat na dan.**

Tablete vzemite ob običajnem času, približno na 12 ur.

### **Otroci, ki so težki od 21 – 30 kg**

Običajni začetni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica ( $\frac{1}{2}$ ) tablete zjutraj in ena cela tableta zvečer.

### **Otroci, ki so težki od 14 - 21 kg**

Običajni začetni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica ( $\frac{1}{2}$ ) tablete zjutraj in polovica ( $\frac{1}{2}$ ) tablete zvečer.

Otroci, ki so težki manj kot 14 kg, morajo lamivudin in zidovudin (sestavini zdravila Lamivudin/zidovudin Teva) jemati ločeno.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila Lamivudin/zidovudin Teva, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na oddelek nujne pomoči najbližje bolnišnice.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva**

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva pogosto povzroči izginjanje maščevja na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Izkazalo se je, da po prekinitvi zdravljenja z zidovudinom ta izguba telesnega maščevja ni v celoti ozdravljiva. Zdravnik mora spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršno koli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Če se pojavijo ti znaki, je treba zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva prekiniti in spremeniti zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe s HIV, je včasih težko reči ali je simptom neželeni učinek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva ali drugih zdravil, ki jih tudi jemljete, ali je to posledica same bolezni.

**Zato je zelo pomembno, da se s svojim zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

**Poleg neželenih učinkov zdravila Lamivudin/zidovudin Teva, ki so navedeni spodaj, se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge motnje.**

Pomembno je, da preberete spodnje informacije v razdelku »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV.

### **Zelo pogosti neželeni učinki**

Pojavijo se lahko pri več kot **1 od 10** bolnikov:

- glavobol
- občutek slabosti (*navzea*).

### **Pogosti neželeni učinki**

Pojavijo se lahko pri največ **1 od 10** bolnikov:

- bruhanje,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- pomanjkanje apetita,
- vrtoglavica,
- utrujenost, pomanjkanje energije,
- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje,
- težave s spanjem (*insomnija*),
- bolečine v mišicah in neudobje,
- bolečine v sklepih,
- kašelj,
- draženje in izcedek iz nosu,
- kožni izpuščaji,
- izpadanje las (*alopecija*).

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija ali levkopenija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- povečana količina *belirubina* (snov, ki nastaja v jetrih) v krvi, ki lahko povzroči rumeno obarvanje kože.

### **Občasni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko pri največ **1 od 100** bolnikov:

- občutek zadihanosti,
- vetrovi (napenjanje),
- srbenje,
- oslabelost mišic.

Občasni neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- zmanjšanje števila krvnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*) ali vseh krvnih celic (*pancitopenija*).

### **Redki neželeni učinki**

Pojavijo se lahko pri največ **1 od 1.000** bolnikov:

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- motnje v delovanju jeter, kot so povečana jetra, zamaščena jetra, vnetje jeter (hepatitis), težave z jetri, kot so zlatenica, povečana ali zamaščena jetra, vnetje jeter (hepatitis),
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi; *glejte poglavje »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV«*),
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- bolečina v prsih; bolezen srčne mišice (*kardiomiopatija*),
- napadi krčev (*konvulzije*),
- občutek depresivnosti ali tesnobe, nezmožnost koncentracije, občutek dremavosti,
- težave z želodcem, motnje okušanja,
- spremenjena barva nohtov, kože ali ustne sluznice,

- gripi podobno počutje – mrzlica in znojenje,
- mravljinčenje v koži,
- občutek šibkosti v udih,
- razgradnja mišičnega tkiva,
- omrtvelost,
- pogostejše odvajanje urina,
- povečanje prsi pri moških.

Redki neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zvišanje encima, imenovanega amilaza,
- nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih krvnih celic (*čista aplazija rdečih celic*).

Zelo redki neželeni učinki

- Pojavijo se lahko pri največ **1 od 10.000** bolnikov. nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih ali belih krvnih celic (*aplastična anemija*).

### Če se vam pojavijo neželeni učinki

**Obvestite vašega zdravnika ali farmacevta**, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

### Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

### Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) imajo oslabelel imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, se jim lahko razplamtijo stare, prikrita okužbe in povzročijo znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema in se organizem zopet prične boriti proti tem okužbam.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi kakšna avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava telesna tkiva). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če dobite znake okužbe, medtem ko jemljete zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva:

**se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe, brez nasveta vašega zdravnika.

### Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva, se lahko razvije stanje, ki se imenuje laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza se pojavi zaradi povečanja koncentracije mlečne kisline v telesu. Je zelo redka; če se pojavi, se ponavadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je smrtno nevarna, ker lahko povzroči odpoved notranjih organov. Laktacidoza se bolj verjetno razvije pri ljudeh, ki imajo obolenje jeter, ali pri ljudeh s prekomerno telesno težo, še posebej ženskah.

### Znaki laktacidoze vključujejo:

- globoko, hitro, oteženo dihanje,
- zaspanost,
- otrplost ali šibkost udov,
- slabost (*navzea*), bruhanje,

- bolečine v želodcu.

Med zdravljenjem vas bo vaš zdravnik opazoval glede znakov laktacidoze. Če imate katerikoli simptom, ki je naveden zgoraj, ali katerikoli drug simptom, ki vas skrbi:

**se čimprej posvetujte z vašim zdravnikom.**

### **Pojavijo se lahko težave s kostmi**

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *ostonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja, pri bolnikih:

- ki so prejeli kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje;
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila imenovana kortikosteroidi;
- ki uživajo alkohol;
- ki imajo oslabil imunski sistem;
- ki imajo prekomerno telesno težo.

### **Znaki ostonekroze so:**

- togost sklepov,
- bolečine (še posebej v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

**se posvetujte s svojim zdravnikom.**

### **Preostali učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah**

Kombinirano zdravljenje okužbe s HIV lahko povzroči tudi:

- povišane vrednosti mlečne kisline v krvi, kar v redkih primerih lahko povzroči laktacidozo.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Lamivudin/zidovudin Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku ali škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva**

- Zdravilni učinkovini sta 150 mg lamivudina in 300 mg zidovudina.
- Druge pomožne snovi so: Jedro tablete; mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), natrijev staril fumarat. Filmska obloga tablete: hipromeloza 3cP, hipromeloza 6cP, polisorbat 80, makrogol 400, titanov dioksid E171.

## **Izgled zdravila Lamivudin/zidovudin Teva in vsebina pakiranja**

Bele, bikonveksne tablete v obliki kapsule z zarezo in oznako »L/Z«, odtisnjeno na eni ter »150/300« na drugi strani.

Tableto je mogoče razdeliti.

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih ali plastenkah, ki vsebujejo po 60 tablet.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

### **Imetnik dovoljenja za promet**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

### **Izdelovalci**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**

Актавис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

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

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL**

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.