

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg lamivudint és 300 mg zidovudint tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalon mélynyomású „L/Z”, a másik oldalon mélynyomású „150/300” jelzéssel.

A tablettát egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lamivudine/Zidovudine Teva az emberi immunhiány vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell elrendelnie.

A Lamivudine/Zidovudine Teva étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a tablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni. Azok a betegek, akik nem képesek a tablettát lenyelésre, a tablettákat összetörhetik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverhetik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont).

Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők

A Lamivudine/Zidovudine Teva szájon át alkalmazott ajánlott adagja naponta kétszer 1 tablettát.

21 kg és 30 kg közötti testtömegű gyermekek

A Lamivudine/Zidovudine Teva szájon át alkalmazott ajánlott adagja fél tablettát reggel és 1 egész tablettát este bevéve.

14 kg és 21 kg közötti testtömegű gyermekek

A Lamivudine/Zidovudine Teva szájon át alkalmazott ajánlott adagja naponta kétszer fél tablettát.

A 14-30 kg testtömegű pediátriai betegeknek ajánlott adagolási séma elsősorban farmakokinetikai modellezésen alapul, és a lamivudin, illetve zidovudin komponenssel külön-külön végzett klinikai vizsgálatok adatai támasztják alá. A zidovudin túlzott farmakokinetikai expozíciója előfordulhat, ezért ezen betegek szigorú biztonságossági monitorozása szükséges. Ha a 21 kg és 30 kg közötti testtömegű

betegeknél gastrointestinális intolerancia lép fel, alternatív adagolási rendként napi 3-szor fél tabletta alkalmazásával megkísérélhető a tolerancia javítása.

A Lamivudine/Zidovudine Teva 14 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem adható, mivel a testtömegnek megfelelő dóziscsökkentés nem kivitelezhető. Ezeknek a betegeknek a lamivudin és a zidovudin két külön gyógyszerkészítményben alkalmazandó, a megfelelő készítmények adagolási előírásának megfelelően. Számukra, illetve azon betegek számára, akik nem képesek a tablettát lenyelni, a lamivudin és a zidovudin belsőleges oldatok állnak rendelkezésre.

Olyan esetekre, amikor a Lamivudine/Zidovudine Teva valamelyik hatóanyagának alkalmazását meg kell szakítani vagy dózist csökkenteni kell, a lamivudin és zidovudin hozzáférhető külön készítményekben, tabletta/kapszula, illetve belsőleges oldat formájában.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenséget szenvedő betegekben a clearance csökkenése miatt emelkedik a lamivudin és a zidovudin vérszintje (lásd 4.4 pont). Mivel ilyen esetekben szükség lehet a dózis módosítására, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, akiknél a kreatinin-clearance nem éri el a 30 ml/perc értéket. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Májelégtelenség

Cirrhotikus betegek körében nyert korlátozott számú megfigyelés arra utal, hogy májelégtelenséget szenvedő betegekben a csökkent glükuronidáció miatt a zidovudin kumulálódhat. Mérsékelttől súlyosig terjedő májelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata szerint a lamivudin farmakokinetikáját a májelégtelenség nem befolyásolja szignifikánsan. Mivel szükséges lehet a zidovudin adagolásának módosítása, súlyos májelégtelenségben ajánlatos a lamivudint és zidovudint külön készítmény formájában adagolni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Adagolás módosítás hematológiai mellékhatások esetén

A zidovudin adagolásának módosítására akkor lehet szükség, ha a hemoglobinszint 9 g/dl vagy 5,59 mmol/l alá csökken, vagy ha a neutrophil granulocyták száma $1,0 \times 10^9/l$ alá esik (lásd 4.3 és 4.4 pont). Mivel Lamivudine/Zidovudine Teva-val nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és lamivudint külön-külön kell alkalmazni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Adagolás időskorban

Nincsenek ide vonatkozó konkrét adatok, de tanácsos különös gonddal eljárni ebben a korcsoportban, tekintettel az életkorral összefüggő változásokra, mint például a vesefunkció csökkenése és a hematológiai paraméterek változása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A zidovudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($<0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszint ($<7,5$ g/dl vagy 4,65 mmol/l). A Lamivudine/Zidovudine Teva ezért ilyen betegeknek ellenjavallt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a reziduális kockázat nem zárható ki. Az átvitel megelőzésére a nemzeti irányelvekkel összhangban lévő óvintézkedéseket kell tenni.

Ez a fejezet a lamivudinra és a zidovudinra vonatkozó speciális figyelmeztetésekkel és óvintézkedésekkel foglalkozik. A Lamivudine/Zidovudine Teva-ra vonatkozó további óvintézkedések, figyelmeztetések nincsenek.

Olyan esetekben, amikor dózismódosításra van szükség, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni (lásd 4.2 pont). Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásaiban foglaltakat.

Sztavudin és zidovudin egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Opportunista fertőzések

Lamivudine/Zidovudine Teva kezelésben vagy bármely más retrovírus-ellenes terápiában részesülő betegekben a kezelés mellett is kialakulhatnak oportunist fertőzések, ill. a HIV-fertőzés egyéb komplikációi. Ezért a betegeket a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvos gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Hematológiai nem kívánt hatások

Anaemia, neutropenia és leukopenia (általában a neutropenia következményeként) alakulhat ki zidovudinnal kezelt betegekben. Ezek gyakrabban fordultak elő nagyobb zidovudin adagok (1200-1500 mg/nap) esetén és olyan betegekben, akiknek már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartaléka, különösen előrehaladott HIV-betegségben. Ezért a hematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell a Lamivudine/Zidovudine Teva-t szedő betegekben (lásd 4.3 pont). Ezek a hematológiai hatások általában nem mutatkoznak a kezelés negyedik-hatodik hete előtt. Az előrehaladott, szimptomás HIV-betegségben szenvedő betegek esetében a vérvizsgálatot általában a kezelés első három hónapjában legalább kéthetenként, utána legalább havonta ajánlatos elvégezni.

Korai HIV-betegségben szenvedő betegek esetében ritkán fordulnak elő hematológiai mellékhatások. A beteg általános állapotától függően a vérvizsgálatot ritkábban, például egy-három havonta ajánlatos végezni. Ezenkívül a zidovudin dózis módosítására lehet szükség akkor, ha a Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelés során súlyos anaemia vagy myelosuppressio lép fel, illetve olyan betegek esetében, akikben előzetes csontvelő-elégtelenség állt fenn, pl. a hemoglobinszint $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) vagy a neutrophil-szám $< 2,0 \times 10^9/\text{l}$ volt (lásd 4.2 pont). Mivel a Lamivudine/Zidovudine Teva-val nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és a lamivudint külön készítményekben kell alkalmazni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásaiban foglaltakat.

Pancreatitis

Pancreatitis ritkán előfordult lamivudinnal és zidovudinnal kezelt betegekben. Az azonban nem egyértelmű, hogy ezek az esetek antiretrovirális kezelés vagy az alapbetegség, a HIV-fertőzés következményei voltak-e. A Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelést azonnal le kell állítani, ha a klinikai jelek, tünetek vagy a laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak.

Tejsavas acidosis

Zidovudin adása során leírtak tejsavas acidózist, melyhez általában hepatomegalia és hepatikus steatosis társult. A korai tünetek (szimptomás hyperlactataemia) lehetnek jóindulatú emésztőszervi tünetek (hányinger, hányás, hasi fájdalom), nem specifikus rossz közérzet, étvágyvesztés,

testtömegvesztés, légzőszervi tünetek (gyors és/vagy nehéz légzés) vagy idegrendszeri tünetek (mint motoros gyengeség).

A tejsavas acidózis magas halálozással jár, és társulhat pancreatitissal, májelégtelenséggel vagy veseelégtelenséggel.

A tejsavas acidózis általában néhány vagy számos hónapos kezelés után jelentkezett.

A zidovudin-kezelést fel kell függeszteni szimptomás hyperlactataemia és metabolikus/tejsavas acidosis, progresszív hepatomegalia, vagy az aminoszteráz-szintek gyors emelkedése esetén.

Zidovudin csak nagy körültekintéssel adható hepatomegáliában szenvedő betegeknek (különösen túlsúlyos nőknek), hepatitisben, vagy a májbetegség és a májsteatosis más ismert kockázati tényezőinek fennállása esetén (beleértve egyes gyógyszereket és az alkoholt). A hepatitis C-vel is fertőzött és alfa-interferonnal és ribavirinnel kezelt betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve.

A fokozottan veszélyeztetett betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Mitokondriális diszfunkció in utero expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások hematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Lipoatrophia

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat a szubkután zsírréteg csökkenésével, amelyet a mitokondriális toxicitással hoztak kapcsolatba. A lipoatrophia incidenciája és súlyossága a kumulatív expozícióval áll összefüggésben. Ez a zsírvesztés, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon, nem feltétlenül reverzibilis a zidovudint nem tartalmazó kezelésekre történő átváltást követően. A zidovudinnal és a zidovudint tartalmazó gyógyszerekkel történő kezelés során a betegeknek folyamatosan értékelni kell a lipoatrophia utaló jeleket. A terápiában alternatív kezelésre kell áttérni, ha felmerül a lipoatrophia kialakulásának gyanúja.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Májbetegség

Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák HIV és hepatitis B vírus (HBV) kezelésére, a lamivudin hepatitis B fertőzés kezelésére történő alkalmazásáról további információ a lamivudine 100 mg alkalmazási előírásában található.

A zidovudin gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát még nem igazolták olyan betegeken, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt.

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Ha a Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelést leállítják HBV-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése 4 hónapon keresztül, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Hepatitis C vírussal is fertőzött betegek

Anaemia kialakulásának fokozott veszélye miatt ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javallott (lásd 4.5 pont).

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

A Lamivudine/Zidovudine Teva nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin-tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel.

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alkalmazása közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél

Azoknál a Lamivudine/Zidovudine Teva-t kapó betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, 1,6-3,3-szor magasabb lamivudin-expozíció (AUC) fordulhat elő, mint azoknál

a betegeknek, akiknek a kreatinin clearance-e ≥ 50 ml/perc. A biztonságosságra vonatkozóan nincsenek, olyan randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatok, amelyekben a Lamivudine/Zidovudine Teva-t és az egyes hatóanyagokat olyan betegeknek hasonlították össze, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, és akik módosított lamivudin-dózszt kaptak. A lamivudin eredeti regisztrációs vizsgálataiban, amikor zidovudinnal kombinálva alkalmazták, a magasabb lamivudin-expozíciókhoz magasabb arányú hematológiai toxicitás (neutropenia és anaemia) társult, azonban a kezelés neutropenia vagy anaemia miatti megszakítása mind a két esetben $< 1\%$ volt. Egyéb lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatások (például emésztőrendszeri és májbetegségek) is előfordulhatnak.

Azoknál a Lamivudine/Zidovudine Teva-t kapó betegeknek, akiknek a kreatinin clearance-e tartósan 30 és 49 ml/perc között van, ellenőrizni kell a lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, különösen a hematológiai toxicitásokat. Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó neutropenia vagy anaemia esetén a lamivudin dózisának módosítása javasolt, a lamivudin alkalmazási előírásában foglaltak szerint, ami a Lamivudine/Zidovudine Teva-val nem érhető el. A Lamivudine/Zidovudine Teva alkalmazását fel kell függeszteni, és a kezelési séma kialakításához az egyes hatóanyagokat külön-külön kell alkalmazni.

Segédanyag(ok)

Nátrium

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettaenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Lamivudine/Zidovudine Teva lamivudint és zidovudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölcsönhatás a Lamivudine/Zidovudine Teva alkalmazásakor is előfordulhat. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lamivudin és a zidovudin között nincs klinikailag jelentős interakció.

A zidovudint elsősorban az UGT enzimek metabolizálják. Az UGT enzimek induktorainak vagy inhibitorainak együttes alkalmazása módosíthatja a zidovudin expozícióját. A lamivudin vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az organikus kation transzporterek (OCT) keresztül zajlik. A lamivudin OCT inhibitorokkal vagy nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása megnövelheti a lamivudin expozícióját.

A lamivudin és a zidovudin metabolizmusában nincs jelentős szerepe a citokróm P₄₅₀ enzimeknek (pl. a CYP 3A4, a CYP 2C9 vagy a CYP 2D6), és se nem gátolják, se nem indukálják ezt az enzimrendszert. Ezért csekély a kölcsönhatások lehetősége proteázgátlókkal, nem nukleozidokkal és más, a főbb P₄₅₀ enzimek által metabolizált gyógyszerekkel.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek. Az alábbi felsorolás nem tekinthető teljesnek, de jól jellemzi a vizsgált gyógyszercsoportokat.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
ANTIRETROVIRALIS GYÓGYSZEREK		
Didanozin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Didanozin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Sztavudin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Kombináció nem ajánlott.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Sztavudin/zidovudin	A sztavudin és a zidovudin közötti HIV elleni aktivitás <i>in vitro</i> antagonizmusa mindkét gyógyszer hatásosságának csökkenését eredményezheti.	
FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK		
Atovakon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert.
Atovakon/zidovudin (750 mg naponta kétszer étellel/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑33% Atovakon AUC ↔	
Klaritromicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A Lamivudine/Zidovudine Teva-t és a klaritromicint legalább 2 óra eltéréssel kell adni.
Klaritromicin/zidovudin (500 mg naponta kétszer/100 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↓12%	
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (Organikus kation transzporter gátlás)	Nem szükséges a Lamivudine/Zidovudine Teva adagját módosítani, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont).
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Ha a ko-trimoxazollal történő egyidejű alkalmazás indokolt, akkor a betegeket klinikai megfigyelés alatt kell tartani. A <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP) és a toxoplasmosis kezelésében a nagy trimetoprim/szulfametoxazol adagokat nem vizsgálták és ezeket kerülni kell.
GOMBAELLENES GYÓGYSZEREK		
Flukonazol/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Flukonazol/zidovudin (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑74% (UGT gátlás)	
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS GYÓGYSZEREK		
Rifampicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Rifampicin/zidovudin (600 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↓48% (UGT indukció)	
ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK		
Fenobarbitál/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Fenobarbitál/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. UGT indukció révén kissé csökkenhet az zidovudin plazmakoncentrációja.	lehessen tenni.
Fenitoin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A fenitoin koncentrációkat figyelni kell.
Fenitoin/zidovudin	Fenitoin AUC ↑↓	
Valproinsav/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Valproinsav/zidovudin (250 mg vagy 500 mg naponta háromszor/100 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑80% (UGT gátlás)	
ANTIHIŠTAMINOK (HIŠTAMIN H1 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)		
Ranitidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A ranitidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	Adagmódosítás nem szükséges.
Ranitidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Cimetidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A cimetidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	Adagmódosítás nem szükséges.
Cimetidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
CITOTOXIKUMOK		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
OPIOIDOK		
Metadon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon adagját módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon adagjának ismételt beállítására.
Metadon/zidovudin (30-90 mg naponta egyszer/200 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↑43% Metadon AUC ↔	
URICOSURIÁS SZEREK		
Probenecid/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Probenecid/zidovudin (500 mg naponta négyszer/2 mg/kg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑106% (UGT gátlás)	
EGYÉB GYÓGYSZEREK		
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag Lamivudin: AUC ↓14%, 32%, 36% C _{max} ↓28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Lamivudine/Zidovudine Teva hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

Rövidítések: ↑ = növekedés; ↓ = csökkenés; ↔ = nincs jelentős változás; AUC = koncentráció vs idő görbe alatti terület; C_{max} = a megfigyelt legnagyobb koncentráció; CL/F = látszólagos orális clearance.

Az anaemia ribavirinnek tulajdonítható exacerbációját jelentették, amikor a zidovudin a HIV kezelési rezsim részét képezte, bár a hatás pontos mechanizmusa még tisztázásra vár. Az anaemia kialakulásának fokozott veszélye miatt a ribavirin és a zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Fontolóra kell venni a zidovudin helyettesítését a már beállított kombinált antiretrovirális kezelésben. Különösen fontos ez abban az esetben, ha a beteg kórtörténetében zidovudin indukálta anaemia szerepel.

A potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerekkel (például szisztémás pentamidin, dapszon, pirimetamin, ko-trimoxazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkrisztin, vinblasztin és doxorubicin) való együttadás, különösen akut kezelés esetén, ugyancsak fokozhatja a zidovudin mellékhatások kialakulásának a kockázatát. Ha a Lamivudine/Zidovudine Teva-t és ezek közül a gyógyszerek közül bármelyiket egyidejűleg kell alkalmazni, a veseműködést és a hematológiai paramétereket különösen gondosan kell ellenőrizni, és szükség esetén egyik vagy másik gyógyszer adagját csökkenteni kell.

A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy jelentősen növekedne a zidovudin mellékhatások előfordulásának kockázata ko-trimoxazollal (lásd fentebb a lamivudin és a ko-trimoxazol közötti kölcsönhatásra vonatkozó információt), pentamidin aeroszollal, pirimetaminnal és aciklovirral profilaktikus dózisokban történő együttadáskor.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is. Jelen esetben azt találták, hogy a terhes nők, majd az újszülöttek zidovudinnal történő kezelése csökkenti a HIV anyáról magzatra való átvitelének lehetőségét. A lamivudint vagy zidovudint szedő terhes nőkről rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat nem utal malformatívot okozó toxicitásra (több mint 3000, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel, melyből több mint 2000 kimenetel lamivudin és zidovudin-expozícióval egyaránt kapcsolatos volt). Az említett nagy mennyiségű adatra való tekintettel a malformatív kockázat embernél nem valószínű.

A Lamivudine/Zidovudine Teva hatóanyagai gátolhatják a sejt DNS replikációját, és a zidovudin egy állatkísérletben transzplacentálisan karcinogénnek bizonyult (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Egyidejűleg hepatitisszel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Lamivudine/Zidovudine Teva-val, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják.

Mitokondriális diszfunkció: A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Mind a lamivudin, mind a zidovudin kiválasztódik az emberi anyatejbe, a szérumban mérthez hasonló koncentrációban.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermekek pár vizsgálata alapján, a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

Egyszeri 200 mg zidovudin adag HIV-fertőzött nőknek történő beadása után a zidovudin átlagkoncentrációja hasonló volt a humán anyatejben és a szérumban.

A HIV-fertőzés áterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Hím és nőstény patkányokon végzett vizsgálatokban sem a zidovudin, sem a lamivudin nem károsította a termékenységet. A humán női termékenység tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Férfiakban a zidovudin nem befolyásolta a spermiumok számát, morfológiáját és motilitását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

HIV-betegek lamivudinnal és zidovudinnal külön-külön vagy kombináltan történő kezelése során előfordultak nemkívánatos reakciók. Számos ilyen eseményről nem egyértelmű, hogy azok a lamivudin-, a zidovudin-kezeléssel, a HIV-betegség kezelésében alkalmazott számos egyéb gyógyszerrel, vagy magával az alapbetegséggel függenek-e össze.

Mivel lamivudint és zidovudint tartalmaz, a Lamivudine/Zidovudine Teva-tól a két összetevőre jellemző súlyosságú és jellegű mellékhatások várhatók. Nincs bizonyíték arra, hogy a két gyógyszer együttes alkalmazása additív toxicitást okozna.

Leírtak tejsavas acidózist zidovudin adásakor, néha halálos kimenetellel, általában súlyos hepatomegaliához és hepatikus steatosishoz társultan (lásd 4.4 pont).

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat a szubkután zsírréteg csökkenésével, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon. A Lamivudine/Zidovudine Teva-t kapó betegeket gyakran meg kell vizsgálni és rá kell kérdezni a lipotróphia jeleire vonatkozóan. Kialakulásának észlelésekor a Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelés nem folytatható tovább (lásd 4.4 pont).

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Lamivudin

Azok a mellékhatások, amelyek kapcsolata a kezeléssel legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: neutropenia és anaemia (mindegyik néha súlyos), thrombocytopenia

Nagyon ritka: tiszta vörösvértest aplasia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon ritka: tejsavas acidosis

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás, álmatlanság

Nagyon ritka: perifériás neuropathia (vagy paraesthesia)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: köhögés, orrtünetek

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger, hányás, hasi fájdalom vagy görcs, hasmenés

Ritka: pancreatitis, szérumban amilázszint emelkedés

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: májenzimszintek (SGOT, SGTP) átmeneti emelkedése

Ritka: hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: bőrkürités, alopecia

Ritka: angiooedema

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: arthralgia, izomelváltozások

Ritka: rhabdomyolysis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság, rossz közérzet, láz

Zidovudin

A mellékhatásprofil valószínűleg azonos felnőttekben és serdülőkben. A legsúlyosabb mellékhatások: anaemia (emiat transzfúzióra is szükség lehet), neutropenia és leukopenia. Ezek leginkább nagyobb adagok hatására (1200-1500 mg/nap) és előrehaladott HIV-betegségben szenvedő betegekben fordultak elő (különösen, ha már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartalékuk), és különösen azokban, akiknek CD4-sejtszáma $<100/\text{mm}^3$ (lásd 4.4 pont).

A neutropenia azokban a betegekben is gyakrabban fordult elő, akiknek a zidovudin-kezelés megkezdésekor alacsony volt a neutrophil sejtszáma, a hemoglobin és szérumban B_{12} szintje.

Azok a nemkívánatos hatások, amelyek kapcsolata a kezeléssel legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$) és nagyon ritka ($<1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: anaemia, neutropenia és leukopenia

Nem gyakori: thrombocytopenia és pancytopenia (csontvelő hypoplasiával)

Ritka: tiszta vörösvértest aplasia

Nagyon ritka: aplasticus anaemia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Ritka: tejsavas acidosis hypoxaemia nélkül, anorexia

Pszichiátriai kórképek

Ritka: anxietas és depressio

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Gyakori: szédülés

Ritka: álmatlanság, paraesthesiák, aluszékonyság, elmeélesség veszítése, convulsiók

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka: cardiomyopathia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe

Ritka: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger

Gyakori: hányás, hasi fájdalom és diarrhoea

Nem gyakori: flatulencia

Ritka: a szájnyálkahártya pigmentációja, ízlelési zavarok, dyspepsia. Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: emelkedett májenzim és bilirubin vérszintek

Ritka: májműködési zavarok mint súlyos hepatomegalia steatosissal

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: bőrkütés, pruritus

Ritka: a köröm és a bőr pigmentációja, urticaria, izzadás

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia

Nem gyakori: myopathia

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: gyakori vizeelési inger

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Ritka: gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: rossz közérzet

Nem gyakori: láz, generalizált fájdalom és asthenia

Ritka: hidegrázás, mellkasi fájdalom és influenzaszerű tünetcsoport

A placebo-kontrollos és nyílt elrendezésű vizsgálatok eredménye szerint a hányinger és a többi, gyakran tapasztalt nemkívánatos esemény előfordulása konzekvensen csökken a zidovudin kezelés első néhány hete alatt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A lamivudin/zidovudin túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat. A felsorolt mellékhatásokon kívül nem mutattak ki specifikus tüneteket a lamivudin és zidovudin akut túladagolását követően, a felsorolt mellékhatásokon kívül.

Túladagolás esetén a beteget a toxikus tünetek felismerése céljából megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont) és szükség szerint standard supportív kezelést kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, a túladagolás kezelése során folyamatos hemodialízis alkalmazható, ilyen irányú vizsgálatok azonban nem történtek. A hemo- és peritoneális dialysis a zidovudin eliminációját csak korlátozott mértékben, a glukoronid metabolit eliminációját jelentősebben fokozza. További részletek a lamivudin és a zidovudin alkalmazási előírásaiban találhatók.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vírusellenes szerek HIV-fertőzések kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR01

A lamivudin és a zidovudin a humán immunhiány vírussal (HIV) szemben hatékony nukleozid analóg. Ezenkívül a lamivudin a hepatitis B vírussal (HBV) szemben is hatásos. Mindkét gyógyszer intracellulárisan a hatásért felelős lamivudin-5'-trifoszfáttá (TP), ill. zidovudin-5'TP-vé metabolizálódik. Elsősorban a HIV reverz transzkripció láncterminátoraként fejtik ki hatásukat. A lamivudin-TP és a zidovudin-TP *in vitro* a HIV-1 és HIV-2 replikáció szelektív inhibitorai; a lamivudin hatásos a zidovudinra rezisztens klinikai HIV izolátumok esetében is. Nem észleltek antagonistát *in vitro* a lamivudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin és nevirapin). Nem észleltek antagonistát *in vitro* a zidovudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin és alfa-interferon).

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztenciája magában foglalja az M184V aminosavcseréjének kialakulását a virális reverz transzkriptáz (RT) aktív helyének közelében. Ez a variáns mind *in vitro*,

mind a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-fertőzött betegekben kialakul. Az M184V mutánsok jelentősen csökkent érzékenységet mutatnak lamivudindra és csökkent replikációs kapacitást mutatnak *in vitro*. *In vitro* vizsgálatok szerint a zidovudindra rezisztens vírusizolátumok zidovudindra érzékennyé válhatnak, ha egyidejűleg a lamivudin iránt rezisztencia alakul ki. Ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű.

Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az antiretrovirális kezelés keretében az M184V kialakulása ellenére, residualis antivirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának romlása következtében). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg. Valójában igen korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, és ezek eleve kizárják a megbízható következtetések levonását ebben a vonatkozásban. Mindenesetre, a lamivudin továbbadásával szemben mindig előnyben kell részesíteni a kezelés megindítását egy megfelelő nukleozid analóg reverz transzkriptázgátlóval (NRTI). Következésképpen a lamivudin adagolásának folytatása az M184V mutáció megjelenése ellenére, csak abban az esetben mérlegelhető, ha más aktív NRTI nem áll rendelkezésre.

A nukleozidgátló típusú antiretrovirális szereknél csekély az M184V RT által közvetített keresztrezisztencia. A zidovudin és a sztavudin megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens HIV-1 vírussal szemben. Az abakavir megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens és csak az M184V mutánst tartalmazó HIV-1-el szemben. Az M184V RT mutáns a didanozin iránti érzékenység legalább négyszeres csökkenését mutatja. E megállapítások klinikai jelentősége nem ismert. Az *in vitro* érzékenységi tesztek nem standardizáltak, és az eredmények metodikai különbségek miatt eltérőek lehetnek.

In vitro a lamivudin citotoxicitása alacsony a perifériás limfocitákra, az érett limfocita és monocita-makrofág sejtvonalakra és a különböző csontvelő elősejtekre. A timidin analógokkal (a zidovudin is ide tartozik) szembeni rezisztencia jól ismert, és azt a HIV reverz transzkriptáz 41, 67, 70, 210, 215 és 219 kodonjain létrejövő legfeljebb hat specifikus mutáció fokozatos akkumulációja okozza. A timidin analógokkal szemben fenotípusos rezisztencia a vírusokban a 41 és 215 kodonokon lévő mutációk kombinációjával, vagy a hat mutációból legalább négynek az akkumulációjával alakul ki. Ezek a timidin analóg mutációk egyedül egyik nukleozid analóggal szemben sem okoznak nagyfokú keresztrezisztenciát, így lehetővé teszik az engedélyezett reverz transzkriptáz gátlók egymást követő alkalmazását.

A multirezisztens mutációk két típusba sorolhatók: az első a HIV reverz transzkriptáz 62, 75, 77, 116 és 151 kodonjain létrejött mutációkkal, a másik egy T69S mutációval és hat bázispár azonos helyre történt beékelődésével jellemezhető. Ezek az AZT-vel és a többi engedélyezett NRTI-vel szemben egyaránt fenotípusos rezisztenciát eredményeznek. A fenti két multinukleozid rezisztens mutáció bármelyike komolyan korlátozza a későbbi terápiás lehetőségeket.

Klinikai tapasztalatok

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin zidovudinnal kombinálva csökkentette a HIV-1 vírusterhelést és növelte a CD4 sejtszámot. Klinikai végpontvizsgálatok azt jelzik, hogy a lamivudin zidovudinnal kombinálva szignifikánsan csökkenti a betegség előrehaladásának kockázatát, ill. az elhalálozás veszélyét.

A lamivudint és a zidovudint elterjedten alkalmazzák az antiretrovirális kombinációs terápia összetevőjeként, azonos csoportba (NRTI-k) vagy más csoportba (PI-k, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok) tartozó vírusellenes gyógyszerekkel együtt.

A több gyógyszerrel végzett, lamivudint tartalmazó antiretrovirális terápia hatásosnak bizonyult antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknél, csakúgy mint azon betegek esetében, akikben M184V mutációkat tartalmazó vírusokat mutattak ki.

Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a lamivudin és zidovudin kombináció késlelteti a zidovudin rezisztens izolátumok kialakulását olyan egyéneknél, akik nem kaptak még antiretrovirális kezelést. Azoknál az egyéneknél, akik lamivudint és zidovudint kapnak, más egyidejű antiretrovirális kezeléssel vagy anélkül, és akikben már jelen vannak az M184V mutációkat tartalmazó vírusok, ugyancsak késik a zidovudin és sztafinavudin-rezisztenciáért felelős mutációk megjelenése (Timidin Analóg Mutációk; TAM).

A HIV *in vitro* lamivudin és zidovudin érzékenysége és a lamivudin/zidovudin-terápia klinikai eredményessége közötti kapcsolat még kutatás tárgyát képezi.

A lamivudin 100 mg-os napi egyszeri dózisban hatásosnak mutatkozott felnőtt betegek krónikus HBV fertőzésének kezelésében is (a klinikai vizsgálatok részleteit lásd a lamivudin 100 mg alkalmazási előírásában). A HIV-fertőzés kezelésében azonban csak a 300 mg-os napi lamivudin adag bizonyult hatásosnak (más antiretrovirális szerekkel kombinációban).

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat lamivudinnal HBV-vel is fertőzött HIV betegeken.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lamivudin és a zidovudin jól felszívódik a gyomor-bélsatornából. Felnőttekben az orálisan alkalmazott lamivudin biohasznosulása normálisan 80-85%, a zidovudiné 60-70%.

Egy bioekvivalencia-vizsgálatban a lamivudin/zidovudint 150 mg-os lamivudin és 300 mg-os zidovudin tablettával hasonlították össze. Vizsgálták azt is, hogy a gyógyszerek felszívódásának sebességét és mértékét hogyan befolyásolja az étkezés. Az eredmények azt mutatták, hogy a lamivudin/zidovudin biológiai egyenértékű a külön tablettában bevett 150 mg lamivudinnal és 300 mg zidovudinnal, ha a kezelés éhgyomorra történik.

Egyetlen lamivudin/zidovudin adag bevétele után egészséges önkéntesekben a lamivudin, ill. zidovudin C_{max} középértéke (CV) 1,6 µg/ml (32%), ill. 2,0 µg/ml (40%) volt, és a megfelelő AUC érték 6,1 µg·óra/ml (20%), ill. 2,4 µg·óra/ml (29%) volt. A t_{max} átlagos értéke a lamivudin, ill. zidovudin esetében 0,75 (0,50-2,00) óra, illetve 0,50 (0,25-2,00) óra volt. A lamivudin és a zidovudin felszívódás mértéke (AUC_{∞}) és a felezési idő becsült értéke a lamivudin/zidovudin étellel történő bevétele után hasonló volt, mint az éhgyomorra való bevétel után, az étkezés azonban lassította a felszívódást (C_{max} , t_{max}). Ezen adatok alapján a lamivudin/zidovudint étkezéssel együtt és anélkül is be lehet venni.

Az összetört tabletták kevés pépes étellel vagy folyadékkal történő adagolása várhatóan nem befolyásolja a gyógyszerkészítmény minőségét, és ennek következtében a klinikai hatás megváltozása sem várható. Ezt a következtetést fizikai-kémiai és farmakokinetikai adatok támasztják alá, feltételezve, hogy a beteg a tablettát 100%-ban összetöri és elkeveri, valamint azonnal elfogyasztja.

Eloszlás

Lamivudinnal és a zidovudinnal végzett intravénás vizsgálatok szerint az átlagos látszólagos megoszlási térfogat 1,3, illetve 1,6 l/kg. A lamivudin lineáris farmakokinetikát mutat a terápiás dózistartományban és korlátozott mértékben kötődik a fő plazmafehérjéhez, az albuminhoz (<36% szérumban albumin *in vitro*). A zidovudin kötődése a plazmafehérjékhez 34-38%. A Lamivudine/Zidovudine Teva alkalmazása során nem várhatók a fehérjekötésből történő kizorításon alapuló kölcsönhatások.

Az adatok szerint a lamivudin és a zidovudin penetrál a központi idegrendszerbe (CNS), és bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Az átlagos CSF/szérumban lamivudin és zidovudin koncentráció arány

a per os bevétel után 2-4 órával kb. 0,12, illetve 0,5. A lamivudin CNS penetrációjának tényleges mértéke és ennek összefüggése a klinikai hatással még nincs tisztázva.

Biotranszformáció

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt változatlan formában, a veséken keresztül ürül. A metabolikus gyógyszerinterakciók valószínűsége a kismértékű máj metabolizmus (5-10%) és a csekély plazmaprotein kötődés miatt kicsi.

Mind a plazmában, mind a vizeletben a zidovudin fő metabolitja az 5'-glükuronid, amely az alkalmazott adag vesén át kiürülő részének mintegy 50-80%-a. Az intravénás adagolás után megjelenő zidovudin metabolit a 3'-amino-3'-deoxitimidin (AMT).

Elimináció

A lamivudin eliminációs felezési ideje 18-19 óra. A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e kb. 0,32 l/óra/kg, döntően renális clearance-szel (>70%), a szerves kation transzport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegekben végzett vizsgálatok szerint a veseműködés romlása befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azokban a betegekben, akikben a kreatinin-clearance ≤ 30 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Intravénásan alkalmazott zidovudinnal folytatott vizsgálatokban az átlagos terminális plazma felezési idő 1,1 óra és az átlagos szisztémás clearance 1,6 l/óra/kg volt. A zidovudin renális clearance-e mintegy 0,34 l/óra/kg, jelezve a glomeruláris filtrációt és aktív tubuláris szekréciót a vesékben. Előrehaladott veseelégtelenségben emelkedik a zidovudin plazmakoncentrációja.

Farmakokinetika gyermekeknél

5-6 hónaposnál idősebb gyermekeknél a zidovudin farmakokinetikai profilja a felnőttekéhez hasonló. A zidovudin jól felszívódik a bélből, és biohasznosulása valamennyi vizsgált dózisszinten felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt 60-74% között van, 65%-os átlagértékkel. Egyszeri 120 mg/testfelület- m^2 , illetve 180 mg/testfelület- m^2 zidovudin adag (oldatban történő) bevitelét követően 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) illetve 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) C_{ssmax} -értékeket mértek. Gyermekeknél 180 mg/ m^2 napi négyszeri adagolása hasonló szisztémás expozíciót eredményezett (24 órás AUC 40,0 óra· μM vagy 10,7 óra· $\mu g/ml$), mint felnőtteken 200 mg napi hatszori adása (40,7 óra· μM vagy 10,9 óra· $\mu g/ml$).

A zidovudin plazma farmakokinetikai paramétereit hat, 2-13 éves korú, HIV-fertőzött gyermeken vizsgálták, naponta háromszor 120 mg/ m^2 zidovudin adagolása mellett, majd miután áttértek napi kétszer 180 mg/ m^2 alkalmazására. A plazmából meghatározott szisztémás expozíciók (napi AUC és C_{max}) a napi kétszeri adagolási séma mellett egyenértékűnek mutatkoztak azzal, amikor ugyanazt a teljes napi dózist három részletben alkalmazták [Bergshoeff, 2004].

Általában véve a lamivudin farmakokinetikai profilja pediátriai betegeknél a felnőttekéhez hasonló. Az abszolút biohasznosulás (kb. 55-65%) azonban a 12 év alatti gyermekeknél alacsonyabb. Továbbá, fiatalabb pediátriai betegeken a szisztémás clearance-értékek magasabbak voltak, és az életkor emelkedésével csökkentek, 12 éves kor körül pedig megközelítették a felnőttkori értékeket. Ezen különbségek figyelembevételével a lamivudin javasolt adagja gyermekeknek (3 hónapos kor felett és 30 kg-os testtömeg alatt) 4 mg/kg, naponta kétszer. Ezzel az adagolással kb. 3800-5300 ng·óra/ml közötti átlagos AUC₀₋₁₂ érhető el. Újabb vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az expozíció kb. 30%-kal alacsonyabb lehet, mint a többi korcsoportban. Erre vonatkozóan hamarosan további adatok várhatóak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem engednek arra következtetni, hogy a lamivudin kevésbé hatékony lenne ebben a korcsoportban.

Farmakokinetika terhesség alatt

Mind a lamivudin, mind a zidovudin farmakokinetikája hasonló volt, mint nem terhes nők esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A lamivudin és zidovudin kombinációjának klinikailag fontos hatása az anaemia, a neutropenia és a leukopenia.

Mutagenitás és karcinogenitás

Bakteriális tesztekben sem a lamivudin, sem a zidovudin nem mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolják a sejt DNS-replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben.

A klinikainál 40-50-szer magasabb plazmakoncentrációt eredményező lamivudin adagok alkalmazása *in vivo* vizsgálatokban semmiféle genotoxikus hatást nem hozott létre. Az ismételt orális dózisokban alkalmazott zidovudin klasztogén hatásokat eredményezett micronucleus tesztben egérben. A zidovudinnal kezelt szerzett immunhiányos tünetegyüttesben (AIDS) szenvedő betegek perifériás véréből izolált lymphocytaiban ugyancsak megfigyelhető volt a kromoszómák fokozott töredezettsége.

Egy pilot vizsgálat szerint a zidovudin beépül a leukocytá mag DNS-be olyan felnőttekben, köztük terhes nőkben, akik HIV-1 fertőzés kezelésére vagy a magzatra történő vírusátvitel megelőzésére zidovudint kapnak. Ugyancsak beépült a zidovudin a csecsemők köldökzsinór véréből származó leukocyták DNS-ébe, amikor az anyát zidovudinnal kezelték. Egy majmokon végzett transzplacentális genotoxikus vizsgálatban az önmagában adott zidovudint zidovudin és lamivudin kombinációval hasonlították össze, a humán adagoknak megfelelő expozícióval. A vizsgálat azt mutatta, hogy az *in utero* a kombinációnak kitett foetusokban magasabb szinten maradt a nukleozid-analóg beépülése a DNS-be több foetalis szervben, és több telomer rövidülés mutatkozott, mint azokban, melyeknél csak zidovudin-expozíció volt. E megállapítások klinikai jelentősége nem ismert.

A lamivudin és zidovudin kombináció karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

A patkányokon és egereken végzett hosszútávú orális karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott karcinogén potenciált.

Zidovudinnal végzett orális karcinogenitási vizsgálatokban patkányban és egérben késői megjelenésű vaginális epitheliális tumorokat találtak. Az ezt követő intravaginális karcinogenitási vizsgálat megerősítette azt a feltevést, hogy a vaginális tumor oka az, hogy a rágcső vaginális epitheliuma tartósan érintkezik a vizeletben nagy koncentrációban előforduló nem metabolizált zidovudinnal. Egyik faj nőstényeiben vagy hímeiben sem észleltek egyéb, a zidovudinnal összefüggő tumort.

Két transzplacentális karcinogenitási vizsgálatot is végeztek egerekben. Az egyikben, amelyet a US National Cancer Institute folytatott, a zidovudint a maximális tolerált dózisban adták vemhes egereknek a gestatio 12.-tól 18. napjáig. A születés után egy évvel gyakoribbak voltak a tumorok azoknak az utódoknak a tüdejében, májában és női reprodukciós szerveiben, melyek a legnagyobb dózisszintnek (420 mg/ttkg) voltak kitéve.

A másik vizsgálatban az egerek max. 40 mg/kg dózisban kaptak zidovudint 24 hónapon keresztül úgy, hogy az expozíció prenatálisan, a gestatio 10. napján kezdődött. A kezeléssel összefüggésben csak késői megjelenésű vaginális epitheliális tumorok fordultak elő, hasonló gyakorisággal és megjelenési idővel, mint a standard orális karcinogenitási vizsgálatban. A második vizsgálat nem igazolta a zidovudin transzplacentális karcinogén hatását.

Jóllehet ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás kockázata.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban igazolták, hogy a lamivudin nyulakban viszonylag alacsony szisztémás adagok alkalmazása mellett fokozta a korai magzati letalitást, de hasonló eltérés patkányokban még nagy szisztémás adagok hatására sem alakult ki. A zidovudinnak hasonló hatása volt mindkét fajban, de csak nagyon magas szisztémás expozíció esetében. A lamivudin nem volt teratogén állatokon végzett vizsgálatokban. Amikor a zidovudint patkányoknak az organogenezis idején adták, az anyára toxikus adagokban, növekedett a malformációk gyakorisága, de alacsonyabb adagoknál nem volt jele foetalis rendellenességeknek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Hipromellóz 3cP
Hipromellóz 6cP
Poliszorbát 80
Makrogol 400
Titán-dioxid E171

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás:
OPA/Al/PVC-alumínium buboréksomagolás.

Tartály:

Fehér, átlátszatlan polietilén csavaros gyermekbiztonsági zárókupakkal és alumínium zárófoliával ellátott fehér, átlátszatlan HDPE tartály.

60 db filmtablettát tartalmaz mindkét csomagolás-típusban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
H-4042 Debrecen
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmdoboz
lamivudin/zidovudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmdobozként:
150 mg lamivudin és
300 mg zidovudin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS FIGYELMEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmdoboz
lamivudin/zidovudin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmtabletta
lamivudin/zidovudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként:
150 mg lamivudin és
300 mg zidovudin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS FUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmtabletta
lamivudin/zidovudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként:
150 mg lamivudin és
300 mg zidovudin.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS FUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg filmtabletta lamivudin/zidovudin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lamivudine/Zidovudine Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lamivudine/Zidovudine Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lamivudine/Zidovudine Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lamivudine/Zidovudine Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lamivudine/Zidovudine Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lamivudine/Zidovudine Teva-t a HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és gyermekeknél.

A Lamivudine/Zidovudine Teva két hatóanyagot tartalmaz, amelyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak: lamivudint és zidovudint. Mindkettő az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyeket *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Lamivudine/Zidovudine Teva nem gyógyítja meg teljesen a HIV-fertőzést: csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusrészecskék számát az Ön szervezetében. Ezen kívül növeli a CD4 sejtszámot a vérben. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.

2. Tudnivalók a Lamivudine/Zidovudine Teva szedése előtt

Ne szedje a Lamivudine/Zidovudine Teva-t

- Ha **allergiás** a lamivudinra vagy zidovudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha **nagyon alacsony a vörösvértestszáma (vérszegénység)** vagy **nagyon alacsony a fehérvérsejtszáma (neutropénia)**.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ezek bármelyike érvényes Önre.

A Lamivudine/Zidovudine Teva fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Lamivudine/Zidovudine Teva -t szednek, vagy más kombinált HIV-kezelést kapnak, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Lamivudine/Zidovudine Teva szedését, amíg kezelőorvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- ha **vesebetegségben** szenved,
- ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha Ön nő),

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezek a hatóanyagok megfelelők-e az Ön számára. A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. További információkért lásd a 4. pontot.

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Lamivudine/Zidovudine Teva-t szedi.

Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” alatti információkat a betegájékoztató 4. pontjában.

Mások védelme

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Egyéb gyógyszerek és a Lamivudine/Zidovudine Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Lamivudine/Zidovudine Teva mellett új gyógyszert kezd el szedni.

A következő gyógyszerek nem alkalmazhatók Lamivudine/Zidovudine Teva-val együtt:

- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket a **HIV-fertőzés vagy hepatitisz B fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- emtricitabin, amelyet a **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- sztavudin vagy zalcitabin, amelyeket a **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- ribavirin vagy injekcióban alkalmazott ganciklovir, amelyeket **vírusfertőzések** kezelésére alkalmaznak,
- nagy adagban a **ko-trimoxazol**, ami egy antibiotikum,
- **kladribin**, amelyet a **hajas sejtes leukémia** kezelésére alkalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának, ha ezek valamelyikével kezelik.

Egyes gyógyszerek nagyobb valószínűséggel okoznak mellékhatást, vagy súlyosbítják a már meglévő mellékhatásokat.

Ilyenek az alábbiak:

- nátrium-valproát, amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak,
- interferon, amelyet **vírusfertőzések** kezelésére alkalmaznak,

- pirimetamin, amelyet **malária** és más parazita fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- dapszon, amelyet **tüdőgyulladás** megelőzésére és bőrfertőzések kezelésére alkalmaznak,
- flukonazol vagy flucitozin, amelyeket **gombás fertőzések**, pl. **kandida** kezelésére alkalmaznak,
- pentamidin vagy atovakon, amelyeket parazita fertőzések, pl. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, azaz a **tüdőgyulladás** egy speciális formája (amelyet gyakran **PCP**-ként említene) kezelésére alkalmaznak,
- amfotericin vagy ko-trimoxazol, amelyeket **gombás és bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak,
- probenecid, amelyet **köszvény** és más hasonló állapotok kezelésére alkalmaznak, a nagyobb hatékonyság érdekében egyes antibiotikumokkal együtt adva,
- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak,
- vinkrisztin, vinblasztin vagy doxorubicin, amelyeket **rák** kezelésére alkalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának, ha ezek valamelyikét szedi.

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Lamivudine/Zidovudine Teva-val

Ilyenek az alábbiak:

- **klaritromicin**, ami egy antibiotikum.
Ha klaritromicint szed, az adagot két órával a Lamivudine/Zidovudine Teva bevétele előtt vagy után vegye be.
- **fenitoin**, amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak.
Mondja el kezelőorvosának, ha fenitoint szed. Lehet, hogy a kezelőorvosának ellenőrzés alatt kell tartania Önt a Lamivudine/Zidovudine Teva szedése alatt.
- rendszeresen szedett, **szorbitot és egyéb cukoralkoholt** (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek.
Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bármilyen hasonló gyógyszert szed.
- **kladribin**, amelyet a **hajas sejt leukémia** kezelésére alkalmaznak.
A lamivudin fokozhatja a kladribin szervezetből történő kiürülését, ezáltal a hatását csökkentve.
Mondja el kezelőorvosának, ha kladribint szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Lamivudine/Zidovudine Teva és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál. Ha terhessége ideje alatt Lamivudine/Zidovudine Teva-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

A HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk, mert a HIV-fertőzés az anyatejben keresztül áterjedhet a csecsemőre.

A Lamivudine/Zidovudine Teva hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe. Amennyiben Ön szoptat, vagy tervezi, hogy szoptasson:

Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Lamivudine/Zidovudine Teva szédülést okozhat, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberséget.

Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, csak ha jól érzi magát.

Az Lamivudine/Zidovudine Teva nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Lamivudine/Zidovudine Teva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Lamivudine/Zidovudine Teva tablettákat vízzel kell lenyelni. A Lamivudine/Zidovudine Teva étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Ha nem tudja lenyelni a tablettákat, összetörheti és belekeverheti kevés ételbe vagy italba, és a teljes adagot azonnal vegye be.

Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Lamivudine/Zidovudine Teva segít az állapota kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség súlyosbodását. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatos más betegségek alakulnak ki szervezetében.

Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Lamivudine/Zidovudine Teva szedését, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

A készítmény ajánlott adagja

Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők

A Lamivudine/Zidovudine Teva szokásos adagja naponta kétszer egy tabletta.

A tablettákat rendszeres időközönként kell szedni, két tabletta bevétele között kb. 12 órát hagyva.

Gyermekek 21 kg és 30 kg közötti testtömeggel

A Lamivudine/Zidovudine Teva szokásos kezdő adagja egy fél ($\frac{1}{2}$) tabletta reggel és egy egész tabletta este bevéve.

Gyermekek 14 kg és 21 kg közötti testtömeggel

A Lamivudine/Zidovudine Teva szokásos kezdő adagja egy fél ($\frac{1}{2}$) tabletta reggel és egy fél ($\frac{1}{2}$) tabletta este bevéve.

A 14 kg alatti testtömegű gyermekeknek a lamivudint és a zidovudint (a Lamivudine/Zidovudine Teva összetevőit) külön kell adagolni.

Ha az előírtnál több Lamivudine/Zidovudine Teva-t vett be

Ha véletlenül túl sok Lamivudine/Zidovudine Teva-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Lamivudine/Zidovudine Teva-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelés gyakran okoz zsírvesztést (lipoatrófiát) a lábakon, karokon és az arcon. Ez a testzsírvesztés nem mutatkozott teljes egészében visszafordíthatónak a zidovudin szedésének abbahagyását követően. Kezelőorvosának ellenőriznie kell Önnél a lipoatrófia jeleit. Mondja el kezelőorvosának, ha Ön bármilyen zsírvesztést észlel lábain, karjain vagy az arcán. Amikor ezek a tünetek jelentkeznek, a Lamivudine/Zidovudine Teva-kezelést abba kell hagyni, és az Ön HIV-ellenes kezelését módosítani kell.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Lamivudine/Zidovudine Teva vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-betegség okozza. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

A Lamivudine/Zidovudine Teva-val kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl, a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Fontos, hogy elolvassa az ebben a fejezetben később „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. részben található tudnivalókat.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül több mint 1-nél** jelentkezhetnek:

- fejfájás
- émelygés (*hányinger*)

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- hányás
- hasmenés
- gyomorfájdalom
- étvágytalanság
- szédülés
- fáradtság, levertség
- láz
- általános rossz közérzet
- alvászavarok (*álmatlanság*)
- izomfájdalom és izompanaszok
- ízületi fájdalom
- köhögés
- irritáció az orrban, orrfolyás
- bőrkiütés
- hajhullás (*alopécia*).

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia* vagy *leukopénia*)
- a májenzimek szintjének emelkedése
- a *bilirubin* (egy máj által termelt anyag) felhalmozódása a vérben, ami a bőr sárgás elszíneződését okozhatja.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- légszomj
- bélgázosság (*flatulencia*)
- viszketés
- izomgyengeség.

Egy vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatás:

- a vérárvadásban szerepet játszó vérlemezkék számának csökkenése (*trombocitopénia*) vagy valamennyi vörsejtféleség számának csökkenése (*páncitopénia*).

Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- az arc, a nyelv vagy a torok duzzanatával járó, súlyos allergiás reakció, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat
- májbetegségek, úgymint sárgaság, májnagyobbodás vagy zsírmáj, májgyulladás (*hepatitisz*), tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben; lásd „A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai” című következő bekezdést),
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*)
- mellkasi fájdalom, szívizombetegség (*kardiomiopátia*)
- görcsök (*görcsrohamok*)
- levertség vagy szorongásérzés, a koncentrációkéesség romlása, álmoság
- emésztési zavar, ízérzési zavarok
- a köröm és a bőr elszíneződése, elszíneződések a szájnnyálkahártyán
- influenzaszerű tünetek - hidegrázás és izzadás
- bizsergő érzés (mintha tűvel szurkálnák a bőrt)
- gyengeségérzet a végtagokban
- az izomszövet lebomlása
- zsibbadás
- gyakori vizeletürítés
- a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- az amiláz nevű enzim szintjének emelkedése
- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (*vörösvértest aplázia*).

Nagyon ritka mellékhatások

Ezek **10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

Egy vérvizsgálattal kimutatható nagyon ritka mellékhatás:

- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket illetve fehérvérsejteket termeljen (*aplasztikus anémia*).

Ha mellékhatások jelentkeznek

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai

A kombinált kezelés, mint amilyen a Lamivudine/Zidovudine Teva is, más betegségek kialakulását is előidézhetheti a HIV kezelése során.

A régi fertőzések fellángolhatnak

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (opportunisták fertőzések). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladásra utaló jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben.

Az opportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan kórképek, amelyekben az immunrendszer a test egészséges szöveteire támad) is előfordulhatnak, amikor Ön elkezdheti szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek akár hónapokkal a kezelés megkezdését követően is kialakulhatnak. Ha Ön fertőzésre utaló vagy egyéb tüneteket észlel, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé előrehaladó gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a megfelelő kezelés érdekében.

Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, miközben a Lamivudine/Zidovudine Teva-t szedi:

Azonnal mondja el kezelőorvosának. A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte ki kezelőorvosa tanácsát.

A tejsavas acidózis ritka, de súlyos mellékhatás

A Lamivudine/Zidovudine Teva-t szedő egyes betegeknél egy tejsavas acidózisnak nevezett állapot alakulhat ki, májmegnagyobbodással együtt.

A tejsavas acidózist a szervezetben felhalmozódó tejsav okozza. Ritkán jelentkezik – amennyiben előfordul, rendszerint néhány hónapos kezelést követően alakul ki. Életveszélyes is lehet, mivel hatására károsodhat a belső szervek működése. A tejsavas acidózis nagyobb valószínűséggel fejlődik ki májbetegségben szenvedőknél vagy elhízott (jelentős túlsúllyal rendelkező) embereknél, különösen nőknél.

A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak:

- mély, szapora légzés, nehézlégzés,
- álmosság,
- zsibbadás vagy gyengeség a végtagokban,
- hányinger, hányás,
- gyomorfájdalom.

A kezelés során kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy jelentkeznek-e Önnél a tejsavas acidózis jelei. Ha a fenti tünetek valamelyikét vagy más olyan tünetet észlel, amely aggasztja Önt:

Minél előbb keresse fel kezelőorvosát.

Csontrendszeri problémái lehetnek

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy osteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis tünetei:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

Mondja el kezelőorvosának.**Egyéb, vérvizsgálatokkal kimutatható hatások**

A HIV kombinált kezelése következtében ugyancsak előfordulhat:

- a vér tejsavszintjének emelkedése, ami ritka esetben tejsavas acidózist okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lamivudine/Zidovudine Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy a dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Lamivudine/Zidovudine Teva?**

- A készítmény hatóanyagai: 150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin.
- Egyéb összetevők: Tablettamag: Mikrokristályos cellulóz, A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát. Tabletta filmbevonat: Hipromellóz 3cP, hipromellóz 6cP, poliszorbát 80, makrogol 400, titán-dioxid E171.

Milyen a Lamivudine/Zidovudine Teva készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalon mélynyomású „L/Z”, a másik oldalon mélynyomású „150/300” jelzéssel.

A tableta eltörhető.

A Lamivudine/Zidovudine Teva 60 db tablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban vagy HDPE tartályban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
H-4042 Debrecen
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.