

Nebereģistruotais vaistinis preparāts

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Balta, kapsulės formos, abipusiai išgaubta, plėvele dengta tabletė su vagele, vienoje pusėje yra įranta „L/Z“, kitoje – „150/300“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) infekuotų pacientų antiretrovirusinis kombinuotas gydymas (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą turi gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Lamivudine/Zidovudine Teva galima vartoti su maistu arba be jo.

Kad dozė būtų suvartota visa, tabletę (tabletes) reikia praryti nesmulkintą. Pacientai, kurie negali praryti tablečių, gali susmulkinti tabletę (tabletes) ir ištirpinti nedideliame kiekyje pusiau skysto maisto arba skysčio ir visa tai turi būti nedelsiant suvartojama (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau nei 30 kg

Rekomenduojama vartoti po vieną Lamivudine/Zidovudine Teva tabletę du kartus per parą.

Vaikams, sveriantiems 21–30 kg

Rekomenduojama geriamoji Lamivudine/Zidovudine Teva dozė yra pusė tabletės ryte ir viena visa tabletė vakare.

Vaikams, sveriantiems 14–21 kg

Rekomenduojama geriamoji Lamivudine/Zidovudine Teva dozė yra po pusę tabletės du kartus per parą.

Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 14–30 kg, dozavimas paremtas visų pirma farmakokinetiniu modeliavimu ir klinikiniais tyrimais, vartojant atskirus lamivudino ir zidovudino preparatus. Kadangi farmakokinetinis zidovudino veikimas gali būti perdėtas, būtina nuolat stebėti šiuos pacientus. Jei

pacientams, sveriantiems 21–30 kg, pasireiškia gastrointestinalinis netoleravimas, toleranciją galima pasiekti vartojant po pusę tabletės tris kartus per parą.

Vaikams, sveriantiems mažiau nei 14 kg, Lamivudine/Zidovudine Teva vartoti negalima, nes neįmanoma tiksliai parinkti tinkamos dozės pagal kūno svorį. Šiems pacientams lamivudinas ir zidovudinas turi būti skiriami kaip atskiri vaistiniai preparatai, dozes parenkant remiantis šių vaistinių preparatų dozavimo rekomendacijomis. Šie pacientai ir tie, kurie negali nuryti tabletės, gali vartoti geriamąjį lamivudino ir zidovudino tirpalą.

Jeigu reikia nutraukti ar sumažinti vienos iš veikliųjų medžiagų dozę, yra galimybė pasirinkti atskirus lamivudino ir zidovudino vaistinius preparatus tabletėmis, kapsulėmis ar geriamąjį tirpalą.

Sutrikus inkstų funkcijai

Sergant inkstų nepakankamumu, lamivudino ir zidovudino koncentracijos padidėja, nes sulėtėja jų išskyrimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas <30 ml/min.), skiriami atskiri lamivudino ir zidovudino preparatai, nes gali prireikti koreguoti jų dozes. Gydytojai turi vadovautis šių vaistinių preparatų aprašymais.

Sutrikus kepenų funkcijai

Ištyrus nedidelį skaičių pacientų, sergančių kepenų ciroze, nustatyta, kad esant kepenų nepakankamumui zidovudinas gali kauptis, nes sulėtėja jo junginasis su gliukurono rūgštimi. Ištyrus pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų nepakankamumu, nustatyta, kad lamivudino farmakokinetikai žymesnės įtakos kepenų funkcijos sutrikimas neturi. Kadangi gali prireikti koreguoti zidovudino dozę, pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, rekomenduojama skirti atskirus lamivudino ir zidovudino vaistinius preparatus. Gydytojai turi vadovautis šių vaistinių preparatų aprašymais.

Dozės koregavimas, atsiradus nepageidaujamiems kraujo pokyčiams

Jei hemoglobino koncentracija kraujyje sumažėja žemiau 9 g/dl (5,59 mmol/l) arba neutrofilų skaičius - mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose), gali prireikti koreguoti zidovudino dozę. Kadangi vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva negalima keisti zidovudino dozės, skiriami atskiri zidovudino ir lamivudino preparatai. Gydytojai turi vadovautis šių vaistinių preparatų aprašymais.

Dozavimas senyviems žmonėms

Nėra konkrečių duomenų apie šią amžiaus grupę, tačiau būtinas ypatingas atsargumas, nes senatvėje gali atsirasti tokių su amžiumi susijusių pokyčių kaip susilpnėjusi inkstų funkcija bei pakitę kraujo rodikliai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Zidovudino negalima vartoti, jei yra žemas neutrofilų skaičius ($<0,75 \times 10^9/l$) arba maža hemoglobino koncentracija kraujyje ($<7,5$ g/dl arba 4,65 mmol/l). Todėl Lamivudine/Zidovudine Teva kontraindikuotinas tokiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų

išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Šiame skyriuje pateikti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, kurių reikia imtis vartojant tiek lamivudiną, tiek ir zidovudiną. Vartojant sudėtinį preparatą Lamivudine/Zidovudine Teva, kokių nors kitų papildomų atsargumo priemonių imtis nereikia.

Jei reikia koreguoti dozę, rekomenduojama skirti atskirus lamivudino ir zidovudino vaistinius preparatus (žr. 4.2 skyrių). Tokiais atvejais gydytojas turi vadovautis šių vaistinių preparatų aprašymais.

Reikia vengti kartu vartoti stavudino ir zidovudino (žr. 4.5 skyrių).

Gretutinės infekcinės ligos

Pacientai, vartojantys Lamivudine/Zidovudine Teva arba kitus antiretrovirusinius vaistus, gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcijomis arba kitomis ŽIV infekcijos komplikacijomis. Todėl juos ir toliau turi atidžiai stebėti gydytojai, patyrę gydant ŽIV infekciją.

Nepageidaujami kraujo pokyčiai

Pacientams, vartojantiems zidovudiną, gali išsivystyti anemija, neutropenija ir leukopenija (paprastai dėl neutropenijos). Tai dažniau būna, kai skiriamos didesnės zidovudino dozės (1200-1500 mg/d), ir, jei prieš gydymą paciento kaulų čiulpų rezervai išsekę, ypač vėlesnėse ŽIV infekcijos stadijose. Todėl skiriant Lamivudine/Zidovudine Teva reikia atidžiai sekti kraujo rodiklius (žr. 4.3 skyrių). Šie kraujo pokyčiai paprastai atsiranda tik po 4-6 gydymo savaitių. Apskritai pacientams, sergantiems pažengusia kliniškai išreikšta ŽIV infekcija, pirmuosius tris gydymo mėnesius rekomenduojama tirti kraują ne rečiau kaip kas dvi savaites, o vėliau - ne rečiau kaip kas mėnesį.

Ankstyvose ŽIV infekcijos stadijose nepageidaujami kraujo pokyčiai pasitaiko retai. Priklausomai nuo bendros paciento būklės, kraujo tyrimus galima atlikti rečiau (pvz., kas vieną ar tris mėnesius). Be to, jei gydant Lamivudine/Zidovudine Teva atsiranda sunki anemija arba kaulų čiulpų slopinimas, arba prieš gydymą buvo nusilpusi kaulų čiulpų funkcija (pvz., hemoglobino koncentracija <9 g/dl ($5,59$ mmol/l) arba neutrofilų skaičius $<1,0 \times 10^9/l$ (žr. 4.2 skyrių), gali prireikti atitinkamai koreguoti zidovudino dozes. Kadangi vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva negalima keisti zidovudino dozės, skiriami atskiri zidovudino ir lamivudino vaistiniai preparatai. Gydytojai turi vadovautis šių vaistinių preparatų aprašymais.

Pankreatitas

Lamivudinu ir zidovudinu gydomi pacientai kartais susirgdavo pankreatitu. Tačiau nėra aišku, ar šią ligą sukeldavo antiretrovirusiniai vaistai, ar ŽIV infekcija. Jei atsiranda pankreatitui būdingų klinikinių simptomų arba laboratorinių rodiklių pokyčių, reikia tuojau pat nutraukti gydymą Lamivudine/Zidovudine Teva.

Pieno rūgšties acidozė

Buvo pranešta apie atvejus, kai vartojant zidovudiną, pasireiškė pieno rūgšties acidozė, kuri paprastai buvo susijusi su hepatomegalija ir kepenų steatoze. Ankstyvieji simptomai (simptominė hiperlaktatemija) – lengvas virškinimo sutrikimas (pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas), bendras negalavimas, apetito netekimas, svorio kritimas, kvėpavimo sutrikimo simptomai (greitas ir (arba) gilus alsavimas) ar neurologiniai simptomai (įskaitant judesių silpnumą).

Pieno rūgšties acidozė pasižymi dideliu mirtingumu ir gali būti susijusi su pankreatitu, kepenų ar inkstų nepakankamumu.

Paprastai pieno rūgšties acidozė išsivysto po kelių ar keleto gydymo mėnesių.

Jeigu pasireiškia simptominė hiperlaktatemija ir išsivysto metabolinė/pieno rūgšties acidozė, progresuoja hepatomegalija arba pradeda greitai didėti aminotransferazių aktyvumas, reikia nutraukti gydymą zidovudinu.

Zidovudiną reikia skirti atsargiai kiekvienam pacientui (ypač nutukusioms moterims), kuriam diagnozuota hepatomegalija, hepatitas arba yra kitų žinomų kepenų ligų ir kepenų steatozės rizikos veiksnių (įskaitant kai kurių vaistinių preparatų ir alkoholio vartojimą). Pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatitu C, gydymas alfa interferonu ir ribavirinu kelia ypač didelę riziką.

Padidėjusios rizikos grupės pacientus reikia atidžiai stebėti.

Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomų etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Lipoatrofija

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris siejamas su toksiniu poveikiu mitochondrijoms. Lipoatrofijos dažnis ir sunkumas yra susijęs su kaupiamąja ekspozicija. Šis riebalinio audinio sunykimas, kuris yra labiausiai pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje, gali būti negrįžtamas pakeitus į gydymo planą, kurio sudėtyje nėra zidovudino. Reikia reguliariai įvertinti, ar pacientams gydymo zidovudinu ir vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra zidovudino, metu neatsiranda lipoatrofijos požymių. Įtarus, kad vystosi lipoatrofija, reikia skirti gydymą pagal kitokį planą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir

Pneumocystis jirovecii pneumonia (dažnai dar vadinama PCP). Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [Graves] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kepenų ligos

Jei lamivudinu kartu gydoma ŽIV ir hepatito B virusas (HBV), papildomos informacijos apie lamivudino vartojimą, gydant hepatito B infekciją, galite rasti 100 mg lamivudino preparato charakteristikų santraukoje.

Zidovudino saugumas ir efektyvumas pacientams, turintiems žymius kepenų funkcijos sutrikimus, nustatytas nebuvo.

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems ir gaunantiems kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reiškinių rizika. Tuo atveju, kai kartu taikomas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, prašome peržiūrėti atitinkamą informaciją apie šiuos vaistinius preparatus.

Jei Lamivudine/Zidovudine Teva vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems ir HBV, rekomenduojama periodiškai 4 mėnesius stebėti tiek kepenų funkcijos rodiklius, tiek ir HBV replikacijos rodmenis, kadangi nutraukus gydymą lamivudinu gali stipriai paūmėti hepatitas.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems jau anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai, šiuos pacientus reikia tikrinti įprasta tvarka. Jei tokiems pacientams pablogėja kepenų liga, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti.

Pacientai, užsikrėtę dar ir hepatito C virusu

Dėl didesnio anemijos pavojaus ribavirino ir zidovudino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Lamivudine/Zidovudine Teva negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino arba emtricitabino.

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas asmenims, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min, vartojantiems Lamivudine/Zidovudine Teva, lamivudino ekspozicija (AUC) gali būti 1,6-3,3 karto didesnė nei pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min. Atsitiktinės atrankos būdu atliktų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose lamivudinas ir zidovudinas būtų lyginamas su atskirais komponentais pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min ir kurie vartojo pakoreguotą lamivudino dozę, saugumo duomenų nėra. Pirminių lamivudino kartu su zidovudinu registracijos tyrimų metu didesnė lamivudino ekspozicija buvo susijusi su didesniu hematologinio toksiškumo (neutropenijos ir anemijos) dažniu, nors nutraukti gydymą dėl neutropenijos ar anemijos teko po < 1 % tiriamųjų. Gali pasireikšti ir kitų su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., virškinimo trakto ir kepenų sutrikimų).

Pacientai, kurių nuolatinis kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min ir kurie vartoja Lamivudine/Zidovudine Teva, turi būti stebimi dėl su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, ypač hematologinio toksiškumo. Jei atsiranda nauja arba pasunkėja neutropenija ar anemija, rekomenduojama koreguoti lamivudino dozę pagal nurodytą lamivudino skyrimo informaciją, dozės korekcija negali būti pasiekama vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva. Jei reikia koreguoti lamivudino dozę, Lamivudine/Zidovudine Teva vartojimą reikia nutraukti ir gydymo schemai sudaryti naudoti atskirus komponentus.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os)

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje yra lamivudino ir zidovudino, todėl bet kokia šioms veikliosioms medžiagoms būdinga sąveika gali pasireikšti ir vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kliniškai reikšmingos sąveikos tarp lamivudino ir zidovudino nėra.

Zidovudinas pirmiausia metabolizuojamas veikiant UGT fermentams. Vartojant UGT fermentus sužadinančius ar slopinančius vaistinius preparatus, gali pakisti zidovudino ekspozicija. Lamivudinas šalinamas per inkstus. Aktyvi lamivudino sekrecija į šlapimą priklauso nuo organinių katijonų pernašos (OKP). Lamivudiną vartojant kartu su OKP inhibitoriais ar nefrotoksinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais, lamivudino ekspozicija gali padidėti.

Citochromo P₄₅₀ izofermentai (pvz.: CYP 3A4, CYP 2C9 ar CYP 2D6) lamivudino ir zidovudino metabolizmą veikia nereikšmingai, o pačios veikliosios medžiagos neslopina ir neaktyvina šios fermentų sistemos. Todėl yra mažai galimybių sąveikauti su antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais, ne nukleozidais ir kitais vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia pagrindiniai P₄₅₀ izofermentai.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems. Toliau esantį sąrašą nereikėtų vertinti kaip išsamų, bet kaip apibūdinantį tirtų grupių vaistinius preparatus.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Didanozinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Didanozinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Stavudinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Stavudinas / zidovudinas	Dėl stavudino ir zidovudino antagonizmo aktyvumui prieš ŽIV <i>in vitro</i> , abiejų vaistinių preparatų veiksmingumas gali sumažėti.	
VAISTINIAI PREPARATAI INFEKCIŲMS LIGOMS GYDYTI		
Atovakvonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma.
Atovakvonas / zidovudinas (750 mg du kartus per parą valgant / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑33 % Atovakvono AUC ↔	
Klaritromicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Lamivudine/Zidovudine Teva ir

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
Klaritromicinas / zidovudinas (500 mg du kartus per parą / 100 mg kas 4 valandas)	Zidovudino AUC ↓12 %	klaritromiciną reikia vartoti atskirai, darant maždaug 2 valandų pertrauką.
Trimetoprimas/sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 paras / vienkartinė 300 mg dozė)	Lamivudino AUC ↑40 % Trimetoprino AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔ (organinių katijonų pernašos slopinimas)	Lamivudine/Zidovudine Teva dozavimo keisti nebūtina, išskyrus atvejus, kai pacientui yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Jeigu nusprendžiama, kad būtina vartoti kartu su kotrimoksazolu, reikia stebėti pacientų klinikinę būklę. <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltos pneumonijos (PCP) ir toksoplazmozės gydymas didelėmis trimetoprino/sulfametoksazolo dozėmis netirtas, todėl taip gydyti nereikėtų.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Flukonazolas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Flukonazolas / zidovudinas (400 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑74 % (UGT slopinimas)	
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Rifampicinas / zidovudinas (600 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↓48 % (UGT sužadinimas)	
VAISTINIAI PREPARATAI TRAUKULIAMS SLOPINTI		
Fenobarbitalis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Fenobarbitalis / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo zidovudino koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	
Fenitoinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Stebėti fenitoino koncentracijas.
Fenitoinas / zidovudinas	Fenitoino AUC ↑↓	
Valproinė rūgštis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Valproinė rūgštis / zidovudinas (250 mg arba 500 mg tris kartus per parą / 100 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑80% (UGT slopinimas)	
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H1 RECEPTORIŲ BLOKATORIAI)		

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
Ranitidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis ranitidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Ranitidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Cimetidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis cimetidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Cimetidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
CITOTOKSINAI		
Kladribinas / lamivudinas	sąveikų tyrimų neatlikta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse <i>in vitro</i> , dėl to iškyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu.	Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).
OPIOIDAI		
Metadonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų metadono dozavimo keisti greičiausiai neprireiks. Kartais gali tekti iš naujo palaipsniui padidinti metadono dozę.
Metadonas / zidovudinas (30-90 mg vieną kartą per parą / po 200 mg kas 4 valandas)	Zidovudino AUC ↑43 % Metadono AUC ↔	
URIKOZURINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Probenecidas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Probenecidas / zidovudinas (500 mg keturis kartus per parą / 2 mg/kg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑106 % (UGT slopinimas)	
IVAIRŪS		

Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė Lamivudino: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Lamivudine/Zidovudine Teva vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkoholių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.
---	---	--

Santrumpos: ↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = reikšmingų pokyčių nepasireiškia, AUC = angl., *area under the concentration versus time curve* – plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreivė, C_{max} = didžiausia išmatuota koncentracija, CL/F = tariamasis klirensas pavartojus per burną.

Vartojant zidovudiną gydymo ŽIV infekcijai gydyti plano sudėtyje, buvo pranešta apie anemijos paūmėjimą dėl ribavirino vartojimo, nors tikslų mechanizmą vis dar reikia išsiaiškinti. Dėl anemijos rizikos padidėjimo ribaviriną vartoti kartu su zidovudinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu jau paskirtas ART planas, reikėtų apsvarstyti zidovudino pakeitimo kombinuotos ART plane galimybes. Tai ypač svarbu pacientams, kuriems anksčiau zidovudinas sukėlė anemiją.

Kartu taikomas gydymas, ypač ūminių būklių gydymas vaistiniais preparatais, kurie gali būti toksiški inkstams arba slopinti kaulų čiulpų funkciją (pvz.: sisteminio poveikio pentamidinu, dapsonu, pirimetaminu, kotrimoksazolu, amfotericinu, flucitozinu, gancikloviru, interferonu, vinkristinu, vinblastinu ar dokсорubicinu), irgi gali didinti nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną riziką. Jeigu gydymas Lamivudine/Zidovudine Teva ir bet kuriais šių vaistinių preparatų yra būtinas, reikia papildomai pasirūpinti inkstų funkcijos bei kraujo rodmenų stebėjimu ir, jeigu būtina, sumažinti vieno ar daugiau vaistinių preparatų dozes. Riboti klinikinių tyrimų duomenys reikšmingo nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną, vartojamą kartu su kotrimoksazolu (informaciją apie sąveiką, susijusią su lamivudinu ir kotrimoksazolu, žr. anksčiau), aerosoliniu pentamidinu, pirimetaminu ir profilaktikai vartojamomis acikloviro dozėmis, rizikos padidėjimo nerodo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, skiriant antiretrovirusinius vaistinius preparatus nėščiosioms ŽIV infekcijai gydyti ir naujagimio vertikalios užkrėtimo ŽIV rizikai mažinti, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir nėščiųjų gydymo patirtį. Šiuo atveju zidovudiną vartojant nėščiosioms ir vėliau naujagimiui, nustatyta, kad vertikalios vaisiaus užsikrėtimo ŽIV nuo motinos dažnis sumažėjo. Yra daug duomenų apie nėščias moteris, vartojusias lamivudiną arba zidovudiną, kurie neparodė toksinio poveikio apsigimimams (duomenys apie baigtis daugiau kaip 3 000 nėštumų, kurių metu vaistinio preparato ekspozicija buvo nuo pirmojo nėštumo trimestro, iš kurių daugiau kaip 2 000 atvejų buvo ir lamivudino, ir zidovudino ekspozicija). Atsižvelgiant į nurodytą didelį kiekį duomenų, apsigimimų rizika žmogui mažai tikėtina.

Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje esančios veikliosios medžiagos gali slopinti ląstelių DNR replikaciją, o zidovudinas, vieno su gyvūnais atlikto tyrimo duomenimis, yra per placentą prasiskverbiantis kancerogenas (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Reikia numatyti hepatito atsinaujinimo nutraukus lamivudino vartojimą galimybę pacientėms, kurios

kartu yra užsikrėtusios ir hepatitu, kurios buvo gydomos vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (pvz., Lamivudine/Zidovudine Teva), o po to pastojo.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ir lamivudinas, ir zidovudinas išsiskiria į motinos pieną, kuriame jų koncentracijos būna panašios kaip ir kraujo serume.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Paskyrus vienkartinę 200 mg zidovudino dozę ŽIV infekuotoms moterims, vidutinės zidovudino koncentracijos motinos piene ir serume buvo panašios.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos motinos jokiais aplinkybėmis nežindytų kūdikių krūtimi, kad neužkrėstų jų ŽIV.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu įrodymų, kad zidovudinas ar lamivudinas sutrikdytų vaisingumą, negauta. Duomenų apie poveikį moterų vaisingumui nėra. Nustatyta, kad zidovudinas neturi įtakos spermos kiekiui, morfologijai ar judrumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Gydant ŽIV ligą lamivudinu ir zidovudinu, stebimos nepageidaujamos reakcijos vartojant šiuos vaistinius preparatus atskirai arba kartu. Daugeliu atvejų neaišku, ar jas sukėlė lamivudinas, ar zidovudinas, ar kiti ŽIV gydymui naudojami vaistiniai preparatai, ar pati liga.

Kadangi Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje yra lamivudinas ir zidovudinas, galima tikėtis nepageidaujamų reiškinių, kuriuos gali sukelti tiek viena, tiek kita vaistinio preparato veiklioji medžiaga. Nepastebėta, kad vartojant lamivudiną ir zidovudiną kartu padidėtų jų toksiškumas.

Vartojant zidovudiną pasitaikydavo reti, kai kada mirtini pieno rūgšties acidozės atvejai, paprastai susiję su sunkia hepatomegalija bei kepenų steatoze (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris labiausiai yra pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje. Lamivudine/Zidovudine Teva vartojančius pacientus reikia dažnai tirti ir apklausti, ar jiems neatsiranda lipoatrofijos požymių. Pastebėjus, kad vystosi lipoatrofija, gydymo Lamivudine/Zidovudine Teva tęsti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [Graves] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Lamivudinas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susiję su gydymu, išvardytos žemiau pagal organizmo sistemas, organų klases ir absoliutų dažnumą. Sutrikimai gali būti labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: neutropenija ir anemija (kartais abi sunkios), trombocitopenija

Labai reti: gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai reti: pieno rūgšties acidozė

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas, nemiga

Labai reti: periferinė neuropatija (ar parestezijos)

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: kosulys, nosies simptomai

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, nuolatiniai ar spazminiai pilvo skausmai, viduriavimas

Reti: pankreatitas, serumo amilazės padidėjimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: laikinas kepenų fermentų (AST, ALT) aktyvumo padidėjimas

Reti: hepatitas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: bėrimas, nuplikimas

Reti: angioneurozinė edema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių skausmai, raumenų sutrikimai

Reti: rabdomiolizė

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis, negalia, karščiavimas

Zidovudinas

Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems ir paaugliams panašios. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra anemija (gali prireikti perpilti kraują), neutropenija ir leukopenija. Šios reakcijos dažniau atsiranda vartojant didesnes vaistinio preparato dozes (1200-1500 mg per parą) ir vėlyvose ŽIV stadijose (ypač jei prieš gydymą buvo išsekę kaulų čiulpų rezervai), o dažniausiai - pacientams, kurių kraujyje CD4 ląstelių skaičius mažesnis nei 100/mm³ (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija dažniau pasitaiko tada, kai prieš gydymą zidovudinu būna sumažėjęs neutrofilų kiekis ir hemoglobino bei vitamino B₁₂ koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su gydymu, išvardytos žemiau pagal organizmo sistemas, organų klases ir absoliutų dažnumą. Sutrikimai gali būti labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, neutropenija ir leukopenija

Nedažni: trombocitopenija ir pancitopenija (su kaulų čiulpų hipoplazija)

Reti: gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Labai reti: aplastinė anemija

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Reti: pieno rūgšties acidozė nesant hipoksemijos, anoreksija

Psichikos sutrikimai

Reti: nerimas ir depresija

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas

Dažni: galvos svaigimas

Reti: nemiga, parestzijos, mieguistumas, proto aštrumo sumažėjimas, traukuliai

Širdies sutrikimai

Reti: kardiomiopatija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys

Reti: kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas

Dažni: vėmimas, pilvo skausmas ir viduriavimas

Nedažni: meteorizmas

Reti: burnos gleivinės pigmentacija, skonio pokyčiai ir dispepsija. Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: kepenų fermentų ir bilirubino koncentracijų padidėjimas kraujo serume

Reti: tokie kepenų pažeidimai kaip sunki hepatomegalija su steatoze

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: bėrimas ir niežulys

Reti: nagų ir odos pigmentacija, dilgėlinė ir prakaitavimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: mialgija

Nedažni: miopatija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: dažnas šlapinimasis

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: ginekomastija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: negalia

Nedažni: karščiavimas, neapibrėžtas skausmas ir astenija

Reti: šaltkrėtis, krūtinės skausmas ir į gripą panašus sindromas

Atvirų ir placebo kontroliuojamų tyrimų metu nustatyta, kad gydant zidovudinu pykinimas ir kiti dažni nepageidaujami reiškiniai gerokai suretėja per pirmąsias kelias savaites.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Lamivudine/Zidovudine Teva perdozavimo patirtis ribota. Ūmiai perdozavus lamivudino ir zidovudino nepastebėta jokių specifinių simptomų be to, kas buvo išvardyta kalbant apie nepageidaujamą poveikį.

Perdozavus vaistinio preparato, reikėtų stebėti ligonį, ar neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių) ir prireikus taikyti atitinkamą simptominių gydymą. Kadangi lamivudinas gali būti dializuojamas, perdozavimui gydyti galima naudoti hemodializę, bet tai nebuvo tirta. Tikėtina, kad hemodializė ir peritoninė dializė nedaug padeda šalinant zidovudiną, bet sparčiau pašalinamas jo metabolitas gliukuronidas. Daugiau informacijos gydytojas gali rasti lamivudino ir zidovudino aprašymuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijų, deriniai, ATC kodas – J05AR01

Lamivudinas ir zidovudinas yra nukleozido analogai, kurie veikia prieš ŽIV. Be to, lamivudinas veikia prieš hepatito B virusą (HBV). Abu vaistiniai preparatai metabolizuojami ląstelių viduje iki jų aktyvių metabolitų - lamivudino 5'-trifosfato (TP) ir zidovudino 5'-TP. Jų pagrindinis poveikis yra toks, kad jie nutraukia viruso atgalinės transkripcijos grandinę. Lamivudino TF ir zidovudino TF pasižymi selektyviu ŽIV-1 ir ŽIV-2 replikacijos slopinimu *in vitro*; lamivudinas taip pat veikia prieš zidovudinui atsparius ŽIV štamus. Lamivudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas, nevirapinas) *in vitro* nepastebėta. Zidovudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas ir interferonas alfa) *in vitro* nepastebėta.

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui pasireiškia tuo, kad pakinta M184V aminorūgštys prie viruso reversinės transkriptazės (RT) aktyvių vietų. Tai būna ir *in vitro*, ir ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas antiretrovirusiniais vaistais, tarp jų – lamivudinu, organizme. M184V mutantai žymiai mažiau jautrūs lamivudinui, ir jų viruso replikacinis pajėgumas mažesnis *in vitro*. Laboratoriniai tyrimai *in vitro* taip pat rodo, kad zidovudinui atsparūs virusų štamai gali pasidaryti jam jautrūs, jeigu jie tampa atsparūs lamivudinui. Tačiau klinikinė šių duomenų reikšmė nėra aiški.

In vitro tyrimų duomenys leidžia daryti išvadą, kad tęsiant gydymą lamivudinu antiretrovirusiniu režimu, nepaisant M184V didėjimo, gali išlikti antiretrovirusinis poveikis (galimai dėl susilpninto viruso pajėgumo). Šių duomenų klinikinė reikšmė nenustatyta, nes klinikinių duomenų yra labai nedaug, todėl negalima daryti kokių nors išvadų. Bet kokių atveju, visada geriau pradėti gydymą veiksmingais nukleozidų analogais, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI), o ne tęsti gydymą lamivudinu. Todėl tęsti gydymą lamivudinu, nepaisant M184V mutacijos atsiradimo, galima tik tuo atveju, jei nėra jokios galimybės gydyti kitais aktyviais NATI.

Kryžminis atsparumas dėl M184V RT yra nedidelis ir apsiriboja nukleozidų inhibitorių klasės antiretrovirusiniais vaistais. Zidovudinas ir stavudinas išlieka aktyvūs prieš lamivudinui atsparius ŽIV-1 štamus. Abakaviras išlieka aktyvus prieš lamivudinui atsparius ŽIV-1 štamus, tik neveikia M184V mutaciją turinčių štamų. M184V RT mutaciją turintis štamas keturis kartus mažiau jautrus didanozinui, klinikinė to reikšmė nėra aiški. *In vitro* laboratoriniai jautrumo tyrimai nebuvo standartizuoti, todėl jų rezultatai gali skirtis priklausomai nuo metodikos.

In vitro nustatyta, kad lamivudinas mažai citotoksiškas periferinio kraujo limfocitams, limfocitų bei monocitų-makrofagų ląstelių eilėms ir daugeliui kaulų čiulpų ląstelių pirmtakų. Atsparumas timidino analogams (zidovudinas vienas iš jų) yra gerai žinomas ir atsiranda dėl to, kad palaipsniui susikaupia iki šešių ŽIV reversinės transkriptazės mutacijų 41, 67, 70, 210, 215 ir 219 kodonuose. Virusai įgauna fenotipinį atsparumą timidino analogams, atsiradus 41 ir 215 kodonų mutacijoms arba susikaupus mažiausiai keturioms iš šešių mutacijų. Vien tik šios timidino analogų mutacijos nesąlygoja didelio kryžminio atsparumo kitiems nukleozidams, kas leidžia vėliau vartoti kitus aprobuotus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Yra du mutacijų pavyzdžiai, sąlygojantys atsparumą daugeliui vaistų: pirmoji – ŽIV reversinės transkriptazės mutacija 62, 75, 77, 116 ir 151 kodonuose, antroji – T69S mutacija kartu su 6 bazinės poros įterpimu į tą pačią padėtį, todėl išsivysto fenotipinis atsparumas AZT taip pat, kaip ir kitiems aprobuotiems NRTI. Bet kuris iš šių multinukleozidinio atsparumo mutacijų pavyzdžių labai riboja gydymo galimybes ateityje.

Klinikinė patirtis

Klinikiniai tyrimai parodė, kad lamivudino derinys su zidovudinu sumažina ŽIV-1 virusų kiekį ir padidina CD4⁺ ląstelių skaičių. Galutiniais klinikinių tyrimų duomenimis, lamivudinas ir zidovudinas

bei gydymo schemas su šiais vaistais taikymas gerokai sumažina ligos progresavimo grėsmę ir mirtingumą.

Lamivudinas ir zidovudinas buvo plačiai vartojami antiretrovirusinėse kombinacijose kartu su kitais antiretrovirusiniais tos pačios klasės vaistais (NATI) ar kitomis klasėmis (PI, ne nukleozidais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais).

Antiretrovirusinis gydymas keliais vaistais kartu su lamivudinu efektyvus ir šio gydymo anksčiau negavusiems pacientams, ir pacientams, kurie užkrėsti M184V mutaciją turinčiais virusais.

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad lamivudinas kartu su zidovudinu sulėtina zidovudinui atsparių štamų susidarymą ligoniams, prieš tai negydytiems antiretrovirusiniais vaistais. Pacientams, gydomiems lamivudinu ir zidovudinu bei kuriems papildomai taikomas arba netaikomas antiretrovirusinis gydymas, ir kuriems jau randami M184V mutaciją turintys virusai, taip pat sulėtėja mutacijų, sąlygojančių atsparumą zidovudinui ir stavudinui, atsiradimas (timidino analogų mutacijos, TAM).

Ryšys tarp ŽIV jautrumo lamivudinui ir/arba zidovudinui *in vitro* ir šių vaistinių preparatų klinikinio poveikio tebetiriamas.

Lamivudino 100 mg dozė vieną kartą per parą efektyvi suaugusių pacientų lėtinės HBV infekcijos gydymui (smulkiau apie klinikinius tyrimus žiūrėkite 100 mg lamivudino aprašyme). Tačiau ŽIV infekcijos gydymui efektyvi buvo tik 300 mg lamivudino dienos dozė (kombinuojant su kitais antiretrovirusiniais vaistais).

Lamivudinas nebuvo specialiai tirtas ŽIV ir HBV infekcijoje pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Lamivudinas ir zidovudinas gerai rezorbuojami iš žarnyno. Suaugusieji paprastai pasisavina 80–85 % geriamojo lamivudino ir 60–70 % zidovudino.

Bioekvivalentiškumo tyrimų metu lamivudinas/zidovudinas lygintas su atskiromis lamivudino 150 mg ir zidovudino 300 mg tabletėmis, vartojamomis kartu. Taip pat tirtas maisto poveikis rezorbcijos greičiui ir apimčiai. Įrodyta, kad lamivudinas/zidovudinas bioekvivalentiškas atskiroms lamivudino 150 mg ir zidovudino 300 mg tabletėms (vartojant jas kartu), geriant šiuos vaistinius preparatus nevalgius.

Sveikų savanorių organizme, išgėrus vienkartinę lamivudinas/zidovudinas dozę, vidutinė (CV) lamivudino koncentracija kraujyje (C_{max}) buvo 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32 %), o zidovudino – 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %), ir atitinkamos AUC vertės buvo 6,1 $\mu\text{g h/ml}$ (20%) bei 2,4 $\mu\text{g h/ml}$ (29 %). Vidutinė lamivudino koncentracija susidarė vidutiniškai po $t_{max} = 0,75$ (0,50-2,00) valandų, o zidovudino - po 0,50 (0,25-2,00) valandų. Nustatyta, kad vartojant lamivudiną ir zidovudiną su maistu, jų rezorbcijos apimtis (AUC) ir apskaičiuota pusinės eliminacijos trukmė buvo tokia pat, kaip ir geriant šiuos vaistus nevalgius, nors rezorbcijos greitis (nustatomas pagal C_{max} , t_{max}) sumažėjo. Remiantis šiais duomenimis, lamivudiną/zidovudiną galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Tikėtina, kad smulkintų tablečių vartojimas kartu su nedideliu pusiau skysto maisto arba skysčio kiekiu nepaveiks farmacinės kokybės ir nepakeis klinikinio poveikio. Ši išvada paremta fiziocheminiais ir farmakokinetiniais duomenimis, darant prielaidą, kad pacientas susmulkina ir sumaišo arba ištirpina 100 % tabletės ir nedelsdamas praryja.

Pasiskirstymas

Vartojant vaistinius preparatus į veną nustatyta, kad vidutinis menamas lamivudino pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg, o zidovudino - 1,6 l/kg. Skiriant terapines lamivudino dozes, tarp jų ir vaistinio preparato farmakokinetikos yra linijinė priklausomybė. Lamivudinas mažai jungiasi su pagrindiniais kraujo plazmos baltymais albuminais (*in vitro* su plazmos albuminais susijungia <36 % vaistinio preparato). Su kraujo plazmos baltymais susijungia 34–38 % zidovudino. Manoma, kad dėl Lamivudine/Zidovudine Teva sąveikos su kitais vaistiniais preparatais negali pakisti jo prisijungimo prie baltymo sritis.

Nustatyta, kad lamivudinas ir zidovudinas prasiskverbia į centrinę nervų sistemą (CNS) ir patenka į galvos ir stuburo smegenų skystį (cerebrospinalinį skystį CS). Vidutinis lamivudino koncentracijų CS ir kraujo serume santykis po 2-4 val. išgėrus vaistinio preparato buvo maždaug 0,12, o zidovudino - 0,5. Koks iš tikrųjų lamivudino kiekis prasiskverbia į CNS ir kokią tai turi reikšmę jo gydomajam poveikiui, nežinoma.

Biotransformacija

Tik nedidelė dalis lamivudino pašalinama jį metabolizuojant. Didžioji jo dalis išskiriama nepakitusi per inkstus. Lamivudino metabolinė sąveika su kitais vaistais mažai tikėtina, nes jis mažai metabolizuojamas kepenyse (5-10 %) ir mažai jungiasi su plazmos baltymais.

50-80 % išgertos zidovudino dozės išskiriama per inkstus svarbiausio jo metabolito zidovudino 5'-gliukuronido pavidalu. Šio metabolito daugiausia randama kraujo plazmoje ir šlapime. Nustatyta, kad švirkščiant zidovudiną į veną, jis metabolizuojamas į 3'-amino-3'-deoksitimidiną.

Eliminacija

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos trukmė yra 18–19 valandų. Vidutinis bendras lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/h/kg, o jo didžioji dalis (>70 %) pašalinama per inkstus, dalyvaujant organinei katijonų pernešimo sistemai. Tiriant pacientus, sergančius inkstų nepakankamumu, nustatyta, kad, sutrikus inkstų funkcijai, lamivudinas išskiriamas lėčiau. Jei kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., reikia sumažinti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Švirkščiant zidovudiną į veną, jo vidutinė pusinės eliminacijos trukmė buvo 1,1 val., o vidutinis bendras klirensas - 1,6 l/h/kg. Nustatyta, kad zidovudino inkstų klirensas yra 0,34 l/h/kg, taigi, jis filtruojamas glomeruluose ir aktyviai sekretuojamas inkstų kanalėliuose. Sergant sunkiu inkstų nepakankamumu, zidovudino koncentracija kraujyje padidėja.

Farmakokinetika vaikų organizme

Zidovudino farmakokinetika vyresnių nei 5–6 mėn. vaikų organizme panaši į suaugusių žmonių. Zidovudinas yra puikiai absorbuojamas virškinimo trakte. Tiriant tiek vaikų, tiek suaugusių žmonių organizmą, visų dozių biologinis prieinamumas buvo 60–74 %, vidurkis 65 %. C_{SSmax} buvo 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$), vartojant 120 mg zidovudino tirpalo į m^2 kūno paviršiaus, ir 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$), vartojant 180 mg/ m^2 kūno paviršiaus ploto. Skiriant 180 mg/ m^2 vaikams keturis kartus per parą, pastebėta panaši sisteminė ekspozicija (24 valandų AUC 40,0 val. μM arba 10,7 val. $\mu g/ml$) kaip skiriant 200 mg šešis kartus per parą (40,7 val. μM arba 10,9 val. mg/ml) suaugusiems žmonėms.

Šešių ŽIV infekuotų 2–13 metų amžiaus vaikų tyrimo metu zidovudino farmakokinetika plazmoje buvo vertinta skiriant 120 mg/ m^2 zidovudino tris kartus per parą. Vėliau dozavimas pakeistas į 180 mg/ m^2 du kartus per parą. Sisteminė ekspozicija plazmoje (kasdien matuojant AUC ir C_{max}) buvo ekvivalenti tą pačią paros dozę vartojant tiek per du, tiek per tris kartus [Bergshoeff, 2004].

Apskritai lamivudino farmakokinetika vaikų organizme panaši į suaugusių žmonių. Vis dėlto, jaunesnių kaip 12 metų pacientų organizme absoliutus biologinis lamivudino prieinamumas yra mažesnis (maždaug 55–65 %). Be to, jaunesnių pacientų sisteminis klirensas yra didesnis ir mažėja su

amžiumi, artėdamas prie suaugusių žmonių klirenso apie 12 metų. Dėl šių skirtumų rekomenduojama lamivudino dozė vaikams (vyresniems nei 3 mėn. ir sveriantiems mažiau nei 30 kg) yra 4 mg/kg kūno svorio du kartus per parą. Šios dozės AUC₀₋₁₂ vidutiniškai svyruoja maždaug nuo 3800 iki 5300 ng val./ml. Paskutiniai duomenys rodo, kad jaunesniems nei 6 metų vaikams ekspozicija gali būti sumažinta maždaug 30 %, palyginti su kito amžiaus grupėmis. Daugiau duomenų apie tai dar laukiama. Tačiau šiuo metu turimi duomenys neleidžia teigti, kad lamivudinas yra mažiau veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Farmakokinetika nėštumo metu

Lamivudino ir zidovudino farmakokinetika nėštumo metu buvo tokia pati kaip ir nenėščių moterų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lamivudino ir zidovudino derinys gali sukelti kliniškai reikšmingą anemiją, neutropeniją ir leukopeniją.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nei lamivudinas, nei zidovudinas neturi mutageninio poveikio bakterijoms, tačiau kaip ir kiti nukleozidų analogai, slopina DNR replikaciją žinduolių ląstelėse *in vitro* (pvz., žiurkių limfomos tyrime).

Duodant gyvūnams tokias lamivudino dozes, nuo kurių susidaro 40-50 kartų didesnė šio vaistinio preparato koncentracija plazmoje negu skiriant jį gydymosiomis dozėmis, nestebėtas genotoksinis poveikis. Duodant pelėms kartotines zidovudino dozes *per os* ir atliekant mikrobranduolio mėginį, nustatytas klastogeninis poveikis. Taip pat pastebėta, kad zidovudinu gydomų įgyto imuninio deficito sindromu (AIDS) sergančių ligonių periferinio kraujo limfocitų chromosomose yra daugiau trūkių.

Eksperimentiniame tyrime nustatyta, kad zidovudinas įjungiamas į suaugusiųjų, taip pat ir nėščių moterų, besigydančių zidovudinu nuo ŽIV-1 infekcijos ar vartojančių jį profilaktikai nuo viruso perdavimo iš motinos vaisiui, leukocitų branduolio DNR. Zidovudinas taip pat įjungiamas į naujagimių, kurių motinos gydomos zidovudinu, virkštelės kraujo leukocitų DNR. Transplacentinio genotoksiškumo tyrime su beždžionėmis lygintas vieno zidovudino bei zidovudino ir lamivudino derinio poveikis, taikant ekvivalentiškas žmogui dozes. Nustatyta, kad taikant vaistinių preparatų derinį gimdoje esantiems vaisiams, daugelyje organų buvo rastas didesnis kiekis DNR su inkorporuotu nukleozido analogu ir pasireiškė didesnio telomerų sutrumpėjimo požymiai nei tik zidovudinu paveiktiems vaisiams. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Lamivudino ir zidovudino derinio kancerogeniškumas nebuvo tirtas.

Ilgalaikių kancerogeniškumo tyrimų metu, skiriant geriamąjį lamivudiną pelėms ir žiurkėms, kancerogeninio poveikio nestebėta.

Skiriant geriamąjį lamivudiną žiurkėms ir pelėms, kancerogeniškumo tyrimų metu pastebėta, kad po kiek laiko atsiranda makšties epitelio augliai. Tolimesni intravaginalinio kancerogeniškumo tyrimai patvirtino hipotezę, kad makšties augliai išsivystė dėl ilgalaikio didelės nemetabolizuoto zidovudino koncentracijos šlapime vietinio poveikio graužikų makšties epiteliumi. Kitų su zidovudinu susijusių navikų nestebėta nei graužikams, nei kitų rūšių abiejų lyčių gyvūnams.

Be to, buvo atlikti du transplacentinio kancerogeniškumo tyrimai pelėms. Vieno JAV Nacionalinio vėžio instituto atlikto tyrimo metu zidovudinas buvo skiriamas didžiausiomis toleruojamomis dozėmis nėščioms pelėms nuo 12 iki 18 nėštumo dienos. Po gimimo praėjus metams, palikuonys gyvūnų, gavusių didžiausias dozes (420 mg/kg pagal kūno svorį), dažniau sirgo plaučių, kepenų ir reprodukcinės sistemos navikais.

Kito tyrimo metu pelės gavo zidovudino iki 40 mg/kg 24 mėnesius, pradedant jį duoti iki gimimo - nuo 10 nėštumo dienos. Nustatyta, kad su gydymu zidovudinu susiję po ilgesnio laiko išsivystę makšties epiteliniai navikai, kurių atsiradimo dažnis ir laikas nesiskyrė nuo duomenų, gautų atliekant standartinį kancerogeniškumo tyrimą, skiriant geriamąjį zidovudiną. Tokiu būdu antrojo tyrimo duomenys nerodo, kad zidovudinas veikia kaip transplacentinis kancerogenas.

Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma, bet duomenys rodo, kad klinikinė nauda žmogui viršija kancerogeninį pavojų.

Toksiškumo reprodukcijai tyrimų metu nustatyta, kad lamivudinas sąlygoja ankstyvųjų embriono mirčių padaugėjimą triušiams, esant mažesniai vaistinio preparato kiekiui organizme, negu gydant žmones. To nestebėta tyrimuose su žiurkėmis net skiriant labai dideles dozes. Zidovudinas panašiai veikia abi gyvūnų rūšis, bet tik esant dideliui vaistinio preparato kiekiui organizme. Tyrimuose su gyvūnais lamivudinas neveikė teratogeniškai. Zidovudinas, skirtas toksinėmis dozėmis nėščioms žiurkėms organogenezės metu, sąlygojo apsigimimų padažnėjimą, bet skiriant mažesnėmis dozėmis vaisiaus apsigimimų nestebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 3cP
Hipromeliozė 6cP
Polisorbatas 80
Makrogolis 400
Titano dioksidas E171

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Lizdinės plokštelės:
OPA/Aluminio/PVC Aluminio lizdinės plokštelės

Talpyklės:
Baltos matinės HDPE talpyklės su baltais matiniais polietileno uždoriais ir aliuminio plėvele, turinčios apsaugą nuo atidarymo vaikams.

Kiekvienoje pakuotėje yra 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. kovo 2 d
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytaime Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ PAKUOTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinum/zidovudinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinum/zidovudinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ PAKUOTĖ TALPYKLEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinum/zidovudinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**TALPYKLĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
lamivudinum/zidovudinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės lamivudinas/zidovudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lamivudine/Zidovudine Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva
3. Kaip vartoti Lamivudine/Zidovudine Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lamivudine/Zidovudine Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lamivudine/Zidovudine Teva ir kam jis vartojamas

Lamivudine/Zidovudine Teva gydoma suaugusiųjų ir vaikų ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija.

Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, kuriomis gydoma ŽIV infekcija: lamivudinas ir zidovudinas. Abi šios medžiagos priklauso antiretrovirusinių vaistų, kurie vadinami *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Lamivudine/Zidovudine Teva pilnai neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Be to, vaistas didina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra tai tam tikros rūšies baltosios kraujo ląstelės, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcija.

Kiekvienas organizmas kitaip reaguoja į gydymą Lamivudine/Zidovudine Teva. Gydymo veiksmingumą stebės Jūsų gydytojas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva

Lamivudine/Zidovudine Teva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** lamivudinui arba zidovudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų kraujyje yra **labai mažas eritrocitų (sunki anemija) arba leukocitų (neutropenija) kiekis**.

Jeigu galvojate, kad yra nurodytų aplinkybių, **kreipkitės į gydytoją**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Lamivudine/Zidovudine Teva arba kitokius vaistų nuo ŽIV derinius vartojantiems žmonėms yra didesnė šalutinio poveikio rizika. Turite žinoti, kad kyla papildoma rizika:

- jeigu sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B arba C (jeigu pasireiškia hepatito B infekcija, nepasitarus su gydytoju Lamivudine/Zidovudine Teva vartojimo nutraukti negalima, nes hepatitas gali atsinaujinti);

- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris).

Jeigu yra nurodytų aplinkybių, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Jums tinka veikliosios medžiagos. Vartojant šį vaistą, gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Svarbūs simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva.

Perskaitykite visą informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ šio lapelio 4 skyriuje.

Apsaugokite kitus žmones

ŽIV galima užsikrėsti lytinių santykių metu nuo užsikrėtusio žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis panaudotomis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl veiksmingo antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi.

Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Kiti vaistai ir Lamivudine/Zidovudine Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nepamirškite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva, pradedate kartu vartoti naujų vaistų.

Kartu su Lamivudine/Zidovudine Teva vartoti negalima šių vaistų:

- kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino (**ŽIV infekcijai arba hepatitui B** gydyti)
- emtricitabino (**ŽIV infekcijai** gydyti)
- stavudino ar zalcitabino (**ŽIV infekcijai** gydyti)
- ribavirino arba gancikloviro injekcijų (**virusų sukeltoms infekcijoms** gydyti)
- didelių antibiotiko **kotrimoksazolo** dozių
- kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Kai kurie vaistai gali didinti šalutinio poveikio riziką arba pasunkinti šalutinį poveikį.

Tokie vaistai yra:

- natrio valproatas (gydoma **epilepsija**)
- interferonas (gydomos **virusų sukeltos infekcijos**)
- pirimetaminas (gydoma **maliarija** ir kitokios parazitų sukeltos infekcijos)
- dapsonas (vartojamas **pneumonijos** profilaktikai ir gydomos odos infekcijos)
- flukonazolas ar flucitozinas (gydomos **grybelių sukeltos infekcijos**, pavyzdžiui, **kandidozė**)
- pentamidinas ar atovakvonas (gydomos parazitų sukeltos infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (dažnai dar vadinama **PCP**))
- amfotericinas ar kotrimoksazolas (gydomos **grybelių ir bakterijų sukeltos infekcijos**)
- probenecidas (gydoma **podagra** ir panašios būklės arba vartojamas kartu su kai kuriais antibiotikais, siekiant padidinti jų veiksmingumą)
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**)
- vinkristinas, vinblastinas ar doksorubicinas (gydomas **vėžys**).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Kai kurie vaistai sąveikauja su Lamivudine/Zidovudine Teva

Tokie vaistai nurodyti toliau.

- **Klaritromicinas** (antibiotikas)
Jeigu vartojate klaritromiciną, šio vaisto dozę reikia išgerti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Lamivudine/Zidovudine Teva pavartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Lamivudine/Zidovudine Teva pavartojimo.
- **Fenitoinas** (gydoma epilepsija)
Jeigu vartojate fenitoiną, **pasakykite gydytojui**. Vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva, gydytojas turės Jus stebėti.
- Vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra **sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių** (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai.

Jeigu vartojate kurią nors iš nurodytų medžiagų, **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Lamivudine/Zidovudine Teva ir panašūs vaistai gali daryti šalutinį poveikį vaisiui. Jei Lamivudine/Zidovudine Teva vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

ŽIV užsikrėtusioms moterims žindyti negalima, nes per motinos pieną ŽIV infekcija galima užkrėsti kūdikį.

Be to, nedidelis Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį:

Apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lamivudine/Zidovudine Teva gali sukelti galvos svaigimą ir kitokį šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima, išskyrus atvejus, kai gerai jaučiatės.

Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lamivudine/Zidovudine Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Lamivudine/Zidovudine Teva tabletes nurykite užsigerdami vandeniu. Lamivudine/Zidovudine Teva galima vartoti valgant arba be maisto.

Jeigu negalite nuryti visos tabletės, galite ją sutraiškyti ir sumaišyti su nedideliu kiekiu maisto ar gėrimo ir visą dozę nedelsiant išgerti.

Reguliariai lankykitės pas gydytoją

Lamivudine/Zidovudine Teva padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Turite kasdien vartoti vaistą, kad liga nesunkėtų. Visgi gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Bendraukite su savo gydytoju ir nenutraukite Lamivudine/Zidovudine Teva vartojimo be gydytojo nurodymo.

Rekomenduojama dozė yra

Suaugusieji ir paaugliai, kurie sveria 30 kg ar daugiau

Įprasta Lamivudine/Zidovudine Teva dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą.

Tabletes reikia gerti reguliariai maždaug kas 12 valandų.

Vaikai, kurie sveria 21-30 kg

Įprasta pradinė Lamivudine/Zidovudine Teva dozė yra po pusę tabletės (1/2) ryte ir po vieną tabletę vakare.

Vaikai, kurie sveria 14-21 kg

Įprasta pradinė Lamivudine/Zidovudine Teva dozė yra po pusę tabletės (1/2) ryte ir po pusę tabletės (1/2) vakare.

Vaikai, kurie sveria mažiau kaip 14 kg, turi vartoti lamivudiną ir zidovudiną (veikliąsias Lamivudine/Zidovudine Teva medžiagas) atskirai.

Ką daryti pavartojus per didelę Lamivudine/Zidovudine Teva dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Lamivudine/Zidovudine Teva, reikia pasakyti gydytojui ar vaistininkui arba patarimo kreiptis į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Lamivudine/Zidovudine Teva

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau, kai prisiminsite. Toliau vaistą vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Gydymas Lamivudine/Zidovudine Teva dažnai sukelia riebalinio audinio nykimą kojose, rankose ir veide (lipoatrofija). Pastebėta, kad pasireiškus tokiam nykimui riebalinis audinys pilnai neatsistato nutraukus gydymą zidovudinu. Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda lipoatrofijos požymių. Jeigu pastebėtumėte, kad nyksta kojų, rankų ar veido riebalinis sluoksnis, apie tai pasakykite savo gydytojui. Jeigu atsiranda tokių požymių, gydymą Lamivudine/Zidovudine Teva reikia nutraukti ir reikia keisti Jūsų gydymo nuo ŽIV planą.

Gydantis nuo ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinio poveikio simptomus sukėlė Lamivudine/Zidovudine Teva, kiti vartojami vaistai ar pati ŽIV liga. **Todėl labai svarbu pasakyti**

gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius.

Taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais, be **toliau išvardyto Lamivudine/Zidovudine Teva šalutinio poveikio**, gali pasireikšti ir kitokios būklės.

Svarbu perskaityti toliau šiame skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Galvos skausmas
- Pykinimas

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Vėmimas
- Viduriavimas
- Pilvo skausmai
- Apetito nebuvimas
- Apsvaigimo pojūtis
- Nuovargis, energijos stoka
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas)
- Bendra bloga savijauta
- Miego sutrikimas (*nemiga*)
- Raumenų skausmas ir diskomfortas
- Sąnarių skausmas
- Kosulys
- Nosies dirginimas ir skystos išskyros iš nosies
- Odos išbėrimas
- Nuplikimas (*alopecija*).

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*)
- Kepenų fermentų suaktyvėjimas
- *Bilirubino* (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos kraujyje padidėjimas. Dėl to pagelsta oda

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- Dusulys
- Dujų susikaupimas virškinimo trakte (*vidurių pūtimas*)
- Niežulys
- Raumenų silpnumas

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- Kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*) arba visų rūšių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*pancitopenija*)

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000** žmonių

- Sunki alerginė reakcija sukelianti veido, liežuvio ar gerklės patinimą. Dėl to gali būti sunku ryti

- ir kvėpuoti
- Kepenų funkcijos sutrikimai, pavyzdžiui, gelta, kepenų padidėjimas ar suriebėjimas, kepenų uždegimas (*hepatitas*)
- Pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje; žr. *toliau esantį poskyrį „Kitas galimas šalutinis poveikis, taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“*).
- Kasos uždegimas (*pankreatitas*)
- Krūtinės skausmas. Širdies raumens liga (*kardiomiopatija*)
- Priepuoliai (*traukuliai*)
- Prislėgta nuotaika ar nerimas, negalėjimas susikaupti, mieguistumas
- Nevirškinimas, skonio pojūčio sutrikimas
- Nagų, odos ir burnos gleivinės spalvos pokytis
- Savijauta panaši, kaip sergant gripu: šaltkrėtis, prakaitavimas
- Odos dilgčiojimas (dilgčiojimas ir dygsėjimas)
- Galūnių silpnumo jautimas
- Raumenų irimas
- Sustingimas
- Šlapinimosi padidėjimas
- Vyrų krūtų padidėjimas

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- Fermento, kuris vadinamas amilaze, suaktyvėjimas
- Kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (*gryna eritropoezės ląstelių aplazija*)

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias arba baltąsias kraujo ląsteles (*aplazinė anemija*).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė sunkus ar nerimą keliantis šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Taikant gydymą vaistų deriniais, pavyzdžiui, Lamivudine/Zidovudine Teva, gydymo nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitokios būklės.

Gali suaktyvėti buvusios infekcijos

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra susilpnėjusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (oportunistinių infekcijų) pasireiškimo tikimybė. Pradėjus gydyti tokius žmones, galima pastebėti, kad suaktyvėjo buvusios slaptos eigos infekcijos ir dėl to pasireiškia uždegimo požymiai ir simptomai. Šių simptomų greičiausiai atsiranda dėl to, kad dėl imuninės sistemos sustiprėjimo organizmas pradeda vėl su jomis kovoti.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcijai gydyti, kartu su oportunistinėmis infekcijomis, gali pasireikšti autoimuniniai sutrikimai (būklė, kuri pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite infekcinės ligos arba kitokius simptomus (pvz.: atsiranda raumenų silpnumas, rankose ir kojose atsiranda silpnumas, kuris išplinta aukštyr į liemens sritį, dažno širdies plakimo jautimas, drebulys ar pernelyg didelis aktyvumas), apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui, kad būtų paskirtas reikiamas gydymas.

Jeigu vartojant Lamivudine/Zidovudine Teva pasireiškia kokių nors infekcijos simptomų:

nedelsdami pasakykite gydytojui. Kitų vaistų nuo infekcijos be gydytojo nurodymo vartoti negalima.

Pieno rūgšties acidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems Lamivudine/Zidovudine Teva, pasireiškia būklė, vadinama pieno rūgšties acidoze, kartu su kepenų padidėjimu.

Pieno rūgšties acidozė sukelia pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizme. Tai atsitinka retai, bet jeigu atsitinka, tai dažniausiai pasireiškia po kelių gydymo mėnesių. Ši būklė gali kelti pavojų gyvybei, sukeldama vidaus organų nepakankamumą. Pieno rūgšties acidozės tikimybė yra didesnė žmonėms, kurie serga kepenų liga arba nutukusiems (daug antsvorio turintiems) žmonėms, ypač moterims.

Pieno rūgšties acidozės simptomai yra:

- gilus, dažnas, pasunkėjęs kvėpavimas;
- mieguistumas;
- galūnių nutirpimas ar silpnumas;
- pykinimas, vėmimas;
- pilvo skausmas.

Gydymo metu gydytojas stebės, ar neatsiranda pieno rūgšties acidozės simptomų. Jeigu pastebėjote bet kuriuos iš nurodytų arba kitokių simptomų, kurie Jums kelia nerimą:

kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.

Gali pasireikšti kaulų sutrikimas

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais, pasireiškia būklė, vadinama osteonekroze. Dėl šios būklės dalis kaulų audinio žūsta, nes sumažėja kaulų aprūpinimas krauju. Šios būklės atsiradimo tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate vaistų derinius ilgą laiką;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholį;
- jeigu imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu turite antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra šie:

- sąnarių sąstingis;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- apsunkintas judėjimas.

Jeigu pastebėjote tokių simptomų:

pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

Be to, gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais gali sukelti:

- pieno rūgšties koncentracijos padidėjimą kraujyje ir dėl to retais atvejais gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lamivudine/Zidovudine Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės, kartono dėžutės ar lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lamivudine/Zidovudine Teva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra lamivudinas 150 mg ir zidovudinas 300 mg.
- Pagalbinės medžiagos yra: Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, natrio stearilfumaratas. Tabletės plėvelė: hipromeliozė 3cP, hipromeliozė 6cP, polisorbatas 80, makrogolis 400, titano dioksidas E171

Lamivudine/Zidovudine Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Balta, kapsulės formos, abipusiai išgaubta, plėvele dengta tabletė su vagele, vienoje pusėje yra įranta „L/Z“, kitoje – „150/300“.

Tabletę galima perlaužti.

Lamivudine/Zidovudine Teva išleidžiamas supakuotas į aliuminio lizdines plokšteles arba HDPE buteliukus po 60 tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.