

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna (*Lamivudinum*) un 300 mg zidovudīna (*Zidovudinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, abpusēji izliektas kapsulas formas tabletes ar dalījuma līniju un uzrakstu „L/Z” vienā pusē un “150/300” otrā pusē.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lamivudine/Zidovudine Teva ir indicēts kombinētai antiretrovīrusu terapijai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Lamivudine/Zidovudine Teva var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Lai panāktu, ka pacients saņem pilnu devu, vislabāk tablete(s) būtu jānorij nesasmalcinot. Pacienti, kuri nespēj tabletes norīt, tabletes drīkst sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam pusšķidra ēdiena vai šķidruma, kas viss nekavējoties jānorij (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver ne mazāk par 30 kg

Ieteicamā Lamivudine/Zidovudine Teva deva ir viena tablete divas reizes dienā.

Bērni, kuri sver no 21 kg līdz 30 kg

Ieteicamā perorālā Lamivudine/Zidovudine Teva deva ir puse tabletes no rīta un viena vesela tablete vakarā.

Bērni, kuri sver no 14 kg līdz 21 kg

Ieteicamā perorālā Lamivudine/Zidovudine Teva deva ir puse tabletes divreiz dienā.

Devas izvēle pediatriem pacientiem, kuri sver 14 – 30 kg, ir pamatota galvenokārt ar farmakokinētiskiem modeļiem, ko apstiprina klīnisko pētījumu dati, izmantojot atsevišķi lamivudīnu un zidovudīnu. Iespējama ar farmakokinētiku saistīta pārdozēšana, tāpēc šo pacientu drošība noteikti stingri jākontrolē. Ja pacientam, kurš sver 21 – 30 kg, rodas gastrointestināla nepanesamība, var mēģināt alternatīvu devu shēmu – puse tabletes trīsreiz dienā, tādā veidā mēģinot uzlabot panesamību.

Lamivudine/Zidovudine Teva tabletes nedrīkst lietot bērniem, kuri sver mazāk nekā 14 kg, jo devu nevar pielāgot atbilstoši bērna ķermeņa masai. Šiem pacientiem jāordinē lamivudīns un zidovudīns atsevišķās zāļu formās saskaņā ar šo zāļu devu ieteikumiem. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, ir pieejami lamivudīna un zidovudīna šķīdumi iekšķīgai lietošanai.

Gadījumiem, kad ir nepieciešams pārtraukt terapiju ar vienu no Lamivudine/Zidovudine Teva aktīvajām vielām vai samazināt devu, ir pieejami atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti tablešu/kapsulu un perorāla šķīduma formā.

Nieru funkciju traucējumi

Sakarā ar samazinātu klīrensu pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem lamivudīna un zidovudīna koncentrācijas ir paaugstinātas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā var būt nepieciešams pielāgot lamivudīna un zidovudīna devas, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) ieteicams ordinēt atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Aknu bojājumi

Ierobežoti dati par pacientiem ar cirozi norāda, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var rasties zidovudīna akumulācija samazinātas glikuronizācijas dēļ. Dati par pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem rāda, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Tomēr, tā kā var būt nepieciešama zidovudīna devas pielāgošana, pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem ieteicams ordinēt atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Devu pielāgošana pacientiem ar hematoloģiskām blakusparādībām

Zidovudīna devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja hemoglobīna līmenis samazinās zem 9 g/dl vai 5,59 mmol/l vai neitrofilu skaits samazinās zem $1,0 \times 10^9/l$ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Tā kā nav iespējama Lamivudine/Zidovudine Teva devas pielāgošana, jālieto atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Nav pieejami specifiski dati, tomēr ir ieteicama īpaša uzmanība, ārstējot šīs vecuma grupas pacientus, jo ar vecumu ir saistītas tādas izmaiņas kā nieru darbības pavājināšanās un izmaiņas hematoloģiskajos rādītājos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zidovudīns ir kontrindicēts pacientiem ar patoloģiski zemu neitrofilu skaitu ($<0,75 \times 10^9/l$) vai patoloģiski zemiem hemoglobīna rādītājiem ($<7,5$ g/dl vai 4,65 mmol/l). Tādēļ šiem pacientiem Lamivudine/Zidovudine Teva ir kontrindicēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Šajā sadaļā iekļauti īpaši brīdinājumi un lietošanas norādījumi, kas attiecas gan uz lamivudīnu, gan zidovudīnu. Attiecībā uz to kombināciju Lamivudine/Zidovudine Teva nav nekādu papildus brīdinājumu.

Ieteicams lietot atsevišķus lamivudīna un zidovudīna preparātus gadījumos, kad nepieciešama devas

korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šajos gadījumos ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Jāizvairās no stavudīna un zidovudīna vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Oportūnistiskās infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Lamivudine/Zidovudine Teva vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem ir jāpaliek HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

Hematoloģiskās blakusparādības

Ir paredzams, ka pacientiem, kuri lieto zidovudīnu, var rasties anēmija, neitropēnija un leukocitopēnija (parasti sekundāra sakarā ar neitropēniju). Tās biežāk radās, lietojot lielas zidovudīna devas (1200 – 1500 mg/dienā), un pacientiem ar vāju kaulu smadzeņu rezervi pirms terapijas, īpaši pie HIV slimības tālākās stadijās. Tādēļ nepieciešams rūpīgi novērot hematoloģiskos rādītājus (skatīt 4.3. apakšpunktu) pacientiem, kuri lieto Lamivudine/Zidovudine Teva. Šīs hematoloģiskās blaknes parasti neparādās ātrāk kā četras līdz sešas nedēļas pēc terapijas sākuma. Pacientiem ar progresējošu simptomātisku HIV slimību parasti iesaka veikt asins analīzes vismaz reizi divās nedēļās pirmo trīs terapijas mēnešu laikā un vismaz reizi mēnesī pēc tam.

Pacientiem ar HIV slimību agrīnā stadijā hematoloģiskās blakusparādības novēro reti. Atkarībā no vispārējā pacienta veselības stāvokļa, asins analīzes var veikt retāk, piemēram, reizi mēnesī vai trīs mēnešos. Var būt nepieciešama papildus zidovudīna devu pielāgošana, ja Lamivudine/Zidovudine Teva terapijas laikā rodas smaga anēmija vai mielosupresija, vai arī pacientiem ar iepriekšēju kaulu smadzeņu patoloģiju, piemēram, hemoglobīns ir mazāks par 9 g/dl (5,59 mmol/l) vai neitrofilu skaits mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav iespējama Lamivudine/Zidovudine Teva devu pielāgošana, jālieto atsevišķi lamivudīna un zidovudīna preparāti. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Pankreatīts

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši lamivudīnu un zidovudīnu, ir novērots pankreatīts. Tomēr nav skaidrs, vai tā iemesls bija antiretrovīrusu terapija vai HIV infekcija. Lamivudine/Zidovudine Teva lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas izmaiņas, kas liek domāt par pankreatītu.

Laktacidoze

lietojot zidovudīnu, saņemti ziņojumi par laktacidozi, kas parasti ir saistīta ar hepatomegāliju un aknu steatozi. Pie agrīniem simptomiem (simptomātiskas hiperlaktatēmijas) pieder labdabīgi gremošanas simptomi (slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā), nespecifisks savārgums, ēstgribas zudums, svara zudums, elpošanas simptomi (strauja un/ vai dziļa elpošana) vai neiroloģiskie simptomi (tai skaitā, motorisks vājums).

Laktacidozei ir raksturīga augsta mirstība un tā var būt saistīta ar pankreatītu, aknu mazspēju vai nieru mazspēju.

Laktacidoze parasti radās dažus vai vairākus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ja rodas simptomātiska hiperlaktatēmija un metaboliskā acidoze/laktacidoze, progresējoša hepatomegālija vai strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, zidovudīna lietošana ir jāpārtrauc.

Ir jāievēro piesardzība, ordinējot zidovudīnu visiem pacientiem (īpaši sievietēm ar aptaukošanos), kuriem ir hepatomegālija, hepatīts vai citi zināmi aknu slimību un aknu steatozes riska faktori (arī noteiktu zāļu un alkohola lietotājiem). Īpašs risks var būt pacientiem, kuriem vienlaikus ir C hepatīta vīrusa infekcija un kuri saņem ārstēšanu ar alfa interferonu un ribavīrinu..

Pacienti ar paaugstinātu riska pakāpi ir rūpīgi jānovēro.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības in utero

nukleozīdu un nukleotīdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas in utero un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas in utero bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Lipoatrofija

zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas, savukārt, ir saistīta ar toksisku ietekmi uz mitohondrijiem. Lipoatrofijas sastopamība un smaguma pakāpe ir atkarīga no kumulatīvās kopējās iedarbības. Šī taukaudu daudzuma samazināšanās visizteiktāk vērojama sejas, ekstremitāšu un sēžas apvidū, un, pārejot uz zidovudīnu nesaturošu terapiju, tā var nebūt atgriezeniska. Zidovudīna un zidovudīnu saturošu zāļu lietošanas laikā regulāri jāvērtē, vai pacientiem nav lipoatrofijas pazīmju. Ja rodas aizdomas par lipoatrofijas attīstību, terapija jāaizstāj ar alternatīvu ārstēšanas shēmu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai nenoskaidrotām oportūniskajām infekcijām. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tiklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (bieži saukta par PCP). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē un, nepieciešamības gadījumā, jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Aknu slimība

Ja lamivudīns tiek lietots vienlaicīgi HIV un B hepatīta vīrusa (HBV) ārstēšanai, papildu informācija par lamivudīna lietošanu B hepatīta infekcijas ārstēšanā ir pieejama lamivudīna 100 mg zāļu aprakstā. Nav noteikta zidovudīna drošība un efektivitāte pacientiem ar esošām nopietnām aknu slimībām. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo zāļu zāļu aprakstus. Pārtraucot Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanu pacientiem ar HBV koinfekciju, ieteicams 4 mēnešus

periodiski pārbaudīt aknu funkcionālos rādītājus un HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu.

Pacienti, kuriem ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu un ir palielināts aknu darbības patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana.

Pacienti, kuriem vienlaikus ir C hepatīta vīrusinfekcija

Ribavirīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama, jo ir palielināts anēmijas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas jutīgums un sāpes locītavās, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Lamivudine/Zidovudine Teva nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur lamivudīnu, vai ar zālēm, kas satur emtricitabīnu.

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min, kuri lieto Lamivudine/Zidovudine Teva, lamivudīna kopējā iedarbība (AUC) var būt 1,6-3,3 reizes lielāka, nekā pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min. Nav datu par drošumu, kas būtu iegūti randomizētos, kontrolētos pētījumos, kuros Lamivudine/Zidovudine Teva salīdzināts ar atsevišķām sastāvdaļām pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30-49 ml/min un kuri saņem lamivudīnu pielāgotās devās. Sākotnējos lamivudīna reģistrācijas pētījumos, kuros to lietoja kombinācijā ar zidovudīnu, lielāka lamivudīna kopējā iedarbība bija saistīta ar biežāku hematoloģisko toksicitāti (neitropēniju un anēmiju), lai gan zāļu lietošanu neitropēnijas vai anēmijas dēļ pārtrauca <1% pētāmo personu katra stāvokļa dēļ. Var rasties citas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un aknu darbības traucējumi).

Pacienti, kuru kreatinīna klīrenss pastāvīgi ir 30-49 ml/min un kuri lieto Lamivudine/Zidovudine Teva, ir jānovēro, vai nerodas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, īpaši hematoloģiskas toksicitātes izpausmes. Attīstoties vai pastiprinoties neitropēnijai vai anēmijai, ieteicams ir indicēts koriģēt lamivudīna devu atbilstoši informācijai par lamivudīna parakstīšanu, ko nevar panākt ar Lamivudine/Zidovudine Teva. Lamivudine/Zidovudine Teva lietošana ir jāpārtrauc, un jāizmanto atsevišķas sastāvdaļas, lai izveidotu terapijas shēmu.

Palīgviela(-s)

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lamivudine/Zidovudine Teva satur lamivudīnu un zidovudīnu, tādēļ jebkura veida mijiedarbība, kas konstatēta šīm vielām atsevišķi, attiecas arī uz Lamivudine/Zidovudine Teva. Klīniskie pētījumi liecina, ka nepastāv klīniski nozīmīga mijiedarbība starp lamivudīnu un zidovudīnu.

Zidovudīnu pamatā metabolizē UGT enzīmi; zidovudīna iedarbību varētu mainīt UGT enzīmus inducējošu

vai inhibējošu savienojumu vienlaicīga lietošana. Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar organisko katjonu transportvielu starpniecību (OKT); lamivudīna iedarbība var pastiprināties, ja to lieto vienlaikus ar OKT inhibitoriem vai nefrotoksiskām zālēm.

Lamivudīns un zidovudīns netiek būtiski metabolizēti ar citohroma P₄₅₀ enzīmu (piemēram, CYP 3A4, CYP 2C9 vai CYP 2D6) starpniecību, kā arī tie neinhibē un neinducē šo enzīmu sistēmu. Tādēļ mijiedarbības potenciāls ar antiretrovīrusu proteāzes inhibitoriem, nukleozīdu grupas līdzekļiem un citām zālēm, kuras metabolizē nozīmīgākie P₄₅₀ enzīmi, ir niecīgs.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Tālāk sniegtais uzskaitījums nav uzskatāms par izsmeļošu, taču aptver pētītās zāļu grupas.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%) (Iespējamais mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTIRETROVĪRUSU ZĀLES		
Didanozīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Didanozīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Stavudīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Kombinācija nav ieteicama.
Stavudīns/zidovudīns	Stavudīna un zidovudīna savstarpējais pret-HIV aktivitātes antagonisms <i>in vitro</i> varētu izraisīt abu zāļu efektivitātes samazinājumu.	
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Atovakvons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma.
Atovakvons/zidovudīns	Zidovudīns: AUC ↑33%	
(750 mg divreiz dienā kopā ar ēdienu/200 mg trīsreiz dienā)	Atovakvons: AUC ↔	
Klaritromicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Lamivudīns/Zidovudīns Teva un klaritromicīns lietojami atsevišķi, ievērojot vismaz 2 stundu intervālu
Klaritromicīns/zidovudīns	Zidovudīns: AUC ↓12%	
(500 mg divreiz dienā/ 100 mg ik pēc 4 stundām)		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg vienreizēja deva)	Lamivudīns : AUC ↑40% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organiskās katjonu transportvielas inhibīcija)	Lamivudīns/Zidovudīns Teva devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ja nepieciešama lietošana vienlaikus ar kotrimoksazolu, pacienti klīniski jānovēro. Lielas trimetoprima/sulfametoksazola devas <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai nav pētītas, un no to lietošanas jāizvairās.		
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Flukonazols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna
Flukonazols/zidovudīns (400 mg vienreiz dienā/200 mg	Zidovudīns: AUC ↑74%	

trīsreiz dienā)	(UGT inhibīcija)	toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Rifampicīns/zidovudīns	Zidovudīna AUC ↓48%	
(600 mg divreiz dienā/200 mg trīsreiz dienā)	(UGT indukcija)	
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Fenobarbitāls/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Fenobarbitāls/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela zidovudīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	
Fenitoīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Jāveic fenitoīna koncentrācijas monitorings.
Fenitoīns/zidovudīns	Fenitoīna AUC ↑↓	
Valproiskābe/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Valproiskābe/zidovudīns (250 mg vai 500 mg trīs reizes dienā/100 mg trīs reizes dienā)	Zidovudīna AUC ↑80% (UGT inhibīcija)	
PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H1 RECEPTORU ANTAGONISTI)		
Ranitidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Ranitidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Ranitidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Cimetidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Cimetidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Cimetidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
CITOTOKSISKI LĪDZEKĻI		
Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. In vitro lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu	Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

	mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	
OPIOĪDI		
Metadons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Metadons/zidovudīns (30 līdz 90 mg vienreiz dienā/ 200 mg ik pēc 4 stundām)	Zidovudīna AUC ↑43% Metadona AUC ↔	Metadona devas pielāgošana vairumam pacientu maz ticama; dažkārt var būt nepieciešama atkārtota metadona devas titrēšana.
URIKOZŪRISKIE LĪDZEKĻI		
Probenecīds/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Probenecīds/zidovudīns (500 mg četreiz dienā/ 2mg/kg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↑106% (UGT inhibīcija)	
DAŽĀDI		
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, izvairieties no Lamivudine/Zidovudine Teva ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

Saīsinājumi: ↑ = palielinājums; ↓ = samazinājums; ↔ = bez būtiskām izmaiņām; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes; C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija; CL/F = šķietamais perorālais klīrenss

Ir ziņots par ribavīrina izraisītas anēmijas saasinājumu, kad zidovudīns ir daļa no shēmas HIV ārstēšanai, taču precīzs mehānisms pagaidām nav noskaidrots. Palielināta anēmijas riska dēļ nav ieteicama ribavīrina un zidovudīna vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāapsver iespēja aizstāt zidovudīnu kombinētajā ART shēmā, ja tāda jau izveidota. Īpaši svarīgi tas varētu būt pacientiem ar zidovudīna ierosinātu anēmiju anamnēzē.

Vienlaicīga ārstēšana, jo īpaši akūta terapija, ar iespējami nefrotoksiskām vai mielosupresīvām zālēm (piemēram, sistēmiski lietotu pentamidīnu, dapsonu, pirimetamīnu, kotrimoksazolu, amfotericīnu, flucitozīnu, ganciklovīru, interferonu, vinkristīnu, vinblastīnu un doksorubicīnu) arī var palielināt zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku. Ja nepieciešama vienlaicīga terapija ar Lamivudine/Zidovudine Teva un jebkurām no šīm zālēm, īpaši rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un hematoloģiskie parametri un, ja nepieciešams, jāsamazina viena vai vairāku līdzekļu deva.

Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem neliecina par būtiski palielinātu zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku, lietojot to kopā ar kotrimoksazolu (skatīt iepriekš sniegto informāciju par mijiedarbību, lietojot lamivudīnu un kotrimoksazolu), pentamidīnu aerosola formā, pirimetamīnu un aciklovīru

profilaktiskās devās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai novērstu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā dzīvnieku pētījumu dati un klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā. Šajā gadījumā ir pierādīts, ka zidovudīna lietošana grūtniecēm ar tai sekojošu jaundzimušo ārstēšanu samazina mātes-augļa HIV transmisijas biežumu. Liels datu daudzums par grūtniecēm, kuras lietojušas lamivudīnu vai zidovudīnu (vairāk nekā 3000 grūtniecības iznākumu, kad katras no zālēm lietotas pirmajā trimestrī, no tiem vairāk nekā 2000 gadījumos lietoti abi – gan lamivudīns, gan zidovudīns) neliecina par malformatīvu toksicitāti. Balstoties uz iepriekšminēto lielo datu daudzumu, malformāciju rašanās risks cilvēkiem ir maz ticams.

Lamivudine/Zidovudine Teva aktīvās vielas var inhibēt DNS replikāciju šūnās un zidovudīns vienā pētījumā ar dzīvniekiem ir uzrādījis transplacentāru kancerogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Attiecībā uz pacientēm, kuras vienlaikus bijušas inficētas ar hepatītu, ārstētas ar lamivudīnu saturošām zālēm, piemēram, Lamivudine/Zidovudine Teva un kurām pēc tam iestājusies grūtniecība, jāņem vērā hepatīta atjaunošanās iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

Mitohondriju disfunkcija: *in vitro* un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleoīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/ vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleoīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Gan lamivudīns, gan zidovudīns izdalās mātes pienā koncentrācijās, kas līdzīgas seruma koncentrācijām.

Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

Pēc vienreizējas 200 mg zidovudīna devas lietošanas ar HIV inficētām sievietēm zidovudīna vidējā koncentrācija mātes pienā un serumā bija līdzīga.

Mātēm, kuras lieto Lamivudine/Zidovudine Teva, nav ieteicams barot bērnus ar krūti. Sievietēm, kuras inficētas ar HIV, tiek rekomendēts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ne zidovudīnam, ne lamivudīnam nav pierādīta spēja ietekmēt fertilitāti. Nav datu par to ietekmi uz sieviešu auglību.

Vīriešiem zidovudīns neietekmē spermatozoīdu skaitu, morfoloģiju vai kustīgumu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav pētījumu, kas izvērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ir ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām, ārstējot HIV slimību ar lamivudīnu un zidovudīnu atsevišķi vai

ar to kombināciju. Daudzos gadījumos nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar lamivudīnu, zidovudīnu, plašo zāļu klāstu, ko lieto HIV ārstēšanā, vai pašu slimību.

Tā kā Lamivudine/Zidovudine Teva satur lamivudīnu un zidovudīnu, paredzamais blakusparādību tips un smagums ir saistīts ar katru no komponentiem. Nav datu par pastiprinātu toksicitāti, lietojot abus komponentus vienlaicīgi.

Lietojo zidovudīnu, ziņots par laktacidozes gadījumiem, kas dažreiz beigušies letāli un parasti ir saistīti ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas vizuāli vērojama sejas, ekstremitāšu un sēžas apvidū. Pacienti, kuri lieto Lamivudine/Zidovudine Teva, bieži jāizmeklē un jāiztaujā par lipoatrofijas pazīmēm. Ja šādas izpausmes rodas, Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanu nedrīkst turpināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai nenoskaidrotām oportūniskām infekcijām. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču zinotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispār zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lamivudīns

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa orgānu sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības biežuma. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: neitropēnija un anēmija (abas reizēm smagas), trombocitopēnija

Ļoti reti: izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti reti: laktacidoze

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, bezmiegs

Ļoti reti: perifēriskā neiropātija (vai parestēzija)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: klepus, nazāli simptomi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vai spazmas vēderā, caureja

Reti: Pankreatīts, seruma amilāzes paaugstināšanās

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: aknu enzīmu (AsAT, AlAT) līmeņa pārejoša paaugstināšanās

Reti: hepatīts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, alopēcija

Reti: angioedēma

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: artralģija, muskuļu darbības traucējumi

Reti: rabdomiolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums, vājums, drudzis

Zidovudīns

Blakusparādību profils ir līdzīgs pieaugušajiem un pusaudžiem. Pie smagākajām blakusparādībām pieder anēmija (kuras dēļ var būt nepieciešama transfūzija), neitropēnija un leukopēnija. Biežāk tas notiek, lietojot lielas devas (1200-1500 mg/dienā), pacientiem ar progresējošu HIV slimību (galvenokārt, ja pirms ārstēšanas bijusi maza kaulu smadzeņu rezerve), un sevišķi pacientiem ar CD 4+ šūnu skaitu, kas mazāks kā 100 /mm³ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Arī neitropēnijas biežums bija lielāks pacientiem, kuru neitrofilu skaits, hemoglobīna līmenis un vitamīna B₁₂ līmenis serumā, uzsākot ārstēšanu ar zidovudīnu, bija zemi.

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa orgānu sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: anēmija, neitropēnija un leukopēnija

Retāk: trombocitopēnija un pancitopēnija (ar kaulu smadzeņu hipoplāziju)

Reti: izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija

Ļoti reti: aplastiskā anēmija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Reti: laktacidoze pacientiem bez hipoksēmijas, anoreksija

Psihiskie traucējumi

Reti: nemiers un depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Bieži: reibonis

Reti: bezmiegs, parestēzijas, miegainība, garīgās darbības pavājināšanās, krampji

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: kardiomiopātija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: elpas trūkums

Reti: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Loti bieži: slikta dūša

Bieži: vemšana, sāpes vēderā un caureja

Retāk: flatulence

Reti: mutes gļotādas pigmentācija, garšas izmaiņas un dispepsija. Pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināti aknu enzīmu un bilirubīna līmeņi

Reti: aknu patoloģijas, piemēram, smaga hepatomegālija ar steatozi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi un nieze

Reti: ādas un nagu pigmentācija, nātrene un svīšana

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija

Retāk: miopātija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti: urinācijas biežuma izmaiņas

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Reti: ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: vājums

Retāk: drudzis, ģeneralizētas sāpes un astēnija

Reti: drebuļi, sāpes krūtīs un gripai līdzīgi simptomi

Pieejamie dati, kas iegūti gan placebo kontrolētos, gan atklātos pētījumos, norāda, ka sliktas dūšas un citu bieži ziņotu klīnisko blakusparādību biežums dažu pirmo zidovudīna terapijas nedēļu laikā konsekventi samazinās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar lamivudīna/zidovudīna pārdozēšanu ir neliela. Nav konstatēti specifiski simptomi vai pazīmes, kas rodas pēc akūtas zidovudīna vai lamivudīna pārdozēšanas, izņemot tos, kas uzskaitīti kā blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, lai konstatētu iespējamās toksiskas iedarbības pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā iespējams lietot ilgstošu hemodialīzi, kaut gan šādi pētījumi nav veikti. Hemodialīzei un peritoneālajai dialīzei ir tikai neliela ietekme uz zidovudīna elimināciju, bet tās pastiprina tā glikuronētā metabolīta elimināciju. Papildus informācija ārstiem jāmeklē atsevišķi par lamivudīnu un zidovudīnu to zāļu aprakstos.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kombinēti pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, ATK kods: J05AR01

Lamivudīns un zidovudīns ir nukleozīdu analogi, kam piemīt aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Bez tam lamivudīnam piemīt aktivitāte pret B hepatīta vīrusu (HBV). Abi medikamenti intracelulāri metabolizējas līdz aktīvajām daļām- lamivudīna 5'-trifosfātam (TP) un zidovudīna 5'-TP. Tie darbojas kā vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes ķēdes noslēdzēji. Lamivudīna TP un zidovudīna TP ir selektīva inhibējoša iedarbība uz HIV-1 un HIV-2 replikāciju *in vitro*, lamivudīns iedarbojas arī uz zidovudīna rezistentajiem HIV klīniskajiem izolātiem. Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns un nevirapīns). Lietojot zidovudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns un alfa-interferons).

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184V aminoskābes izmaiņu attīstīšanos vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes (RT) aktīvās vietas tuvumā. Šis variants rodas gan *in vitro*, gan HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri saņēmuši lamivudīnu saturošu antiretrovīrusu terapiju. M184V mutantiem raksturīga ievērojami samazināta jutība pret lamivudīnu, un tie *in vitro* uzrāda samazinātu vīrusa replikācijas spēju. *In vitro* pētījumi norāda, ka zidovudīna rezistentie vīrusa izolāti var kļūt jūtīgi pret zidovudīnu, ja tie vienlaicīgi iegūst rezistenci pret lamivudīnu. Tomēr šādas atrades klīniskā nozīme pagaidām nav skaidri noteikta.

In vitro iegūtie dati liek domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas attīstību, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), pret kuriem ir saglabāta jutība, terapijas uzsākšanai, nevis lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tadā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI.

Krusteniskā rezistence, ko izraisa M184V RT, attiecas tikai uz nukleozīdu inhibitoru klases antiretrovīrusu zālēm. Zidovudīns un stavudīns saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1. Abakavīrs saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1, kuram ir tikai M184V mutācija. M184V mutants uzrāda četrkārt mazāku jutību pret didanozīnu; šādas atrades klīniskā nozīme nav zināma. *In vitro* jutības testēšana nav standartizēta, un rezultāti var atšķirties atkarībā no metodoloģiskajiem faktoriem.

In vitro lamivudīns uzrāda zemu citotoksicitāti attiecībā uz perifēro asiņu limfocītiem, limfocītu un monocītu makrofāgu šūnām un daudzām kaulu smadzeņu priekšteču šūnām. Rezistence pret timidīna analogiem (kuriem pieder zidovudīns) ir raksturīga un to izraisa līdz pat sešu specifisku mutāciju pakāpeniska uzkrāšanās HIV atgriezeniskās transkriptāzes 41., 67., 70., 210., 215. un 219. kodonā. Vīrusi iegūst fenotipisku rezistenci pret timidīna analogiem ar 41. un 215. kodona mutāciju kombināciju vai uzkrājoties

vismaz četrām no sešām mutācijām. Šīs timidīna analogu mutācijas vienas pašas neizraisa izteiktu krustisko rezistenci pret kādu no pārējiem nukleozīdiem, tādēļ ir iespējama tālāka citu apstiprināto atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoru lietošana.

Pirmajam veidam raksturīgas HIV atgriezeniskās transkriptāzes mutācijas 62., 75., 77., 116. un 151. kodonā, otrajā notiek T69S mutācija plus 6 bāzu pāra iestarpinājums tajā pašā pozīcijā, kā rezultātā rodas fenotipiska rezistence pret AZT, ka arī pret citiem apstiprinātiem NRTI. Jebkurš no šiem multinukleozīdu rezistences veidiem nopietni ierobežo turpmākas terapijas iespējas.

Klīniskā pieredze

Klīniskajos pētījumos lamivudīns, to kombinējot ar zidovudīnu, ir pazeminājis HIV-1 vīrusa slodzi un palielinājis CD4 šūnu skaitu. Klīniskie dati uzrādīja, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu izraisa ievērojamu slimības progresu un mirstības riska mazināšanos.

Lamivudīns un zidovudīns tiek plaši lietoti kā komponenti antiretrovīrusu terapijas kombinācijās kopā ar citiem tās pašas klases medikamentiem (nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem) vai citu klašu medikamentiem (proteāzes inhibitoriem, nenuklozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem).

Ir demonstrēts, ka vairāku medikamentu antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst lamivudīns, ir efektīva pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, kā arī pacientiem ar vīrusu, kuram ir M184V mutācijas.

Klīniskajos pētījumos ir iegūti pierādījumi tam, ka lamivudīns kopā ar zidovudīnu kavē zidovudīna rezistentu izolātu veidošanos personām, kas iepriekš nav saņēmušas antiretrovīrusu terapiju. Pacientiem, kuri saņem lamivudīnu un zidovudīnu ar vienlaicīgu papildu antiretrovīrusu terapiju vai bez tās un kuriem jau ir vīruss ar M184V mutāciju, arī tiek aizkavēta tādu mutāciju rašanās, kas rada rezistenci pret zidovudīnu un stavudīnu (timidīna analogu mutācijas- TAM).

Saistība starp *in vitro* HIV jutību pret lamivudīnu un zidovudīnu un klīnisko atbildes reakciju uz lamivudīnu/zidovudīnu saturošu terapiju vēl jāpēta.

Ir demonstrēts, ka lamivudīns, lietojot to 100 mg devā vienreiz dienā, ir efektīvs arī pieaugušu pacientu ar hronisku HBV infekciju ārstēšanai (sīkāku informāciju par klīniskajiem pētījumiem skat. lamivudīna 100 mg zāļu aprakstā). Tomēr HIV infekcijas ārstēšanai ir efektīva tikai 300 mg lamivudīna dienas deva (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem).

Lamivudīna iedarbība HIV pacientiem ar HBV papildus infekciju nav īpaši pētīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lamivudīns un zidovudīns labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Perorālā lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir 80-85% un zidovudīna biopieejamība – 60-70%.

Bioekvivalences pētījums salīdzināja lamivudīnu/zidovudīnu ar lamivudīna 150 mg un zidovudīna 300 mg tabletēm, kas ieņemtas vienlaicīgi. Vēl tika pētīta ēdiena ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un pakāpi. Tika pierādīts, ka lamivudīns/zidovudīns ir bioekvivalents atsevišķām lamivudīna 150 mg un zidovudīna 300 mg tabletēm, lietojot tukšā dūšā.

Pēc vienas lamivudīna/zidovudīna devas ievades veseliem brīvprātīgajiem vidējās (CV) lamivudīna un zidovudīna C_{max} vērtības bija attiecīgi 1,6 µg/ml (32%) un 2,0 µg/ml (40%), bet atbilstošās AUC vērtības bija attiecīgi 6,1 µg.h/ml (20%) un 2,4 µg.h/ml (29%). Vidējās lamivudīna un zidovudīna t_{max} vērtības bija attiecīgi 0,75 (0,50 – 2,00) stundas un 0,5 (0,25 – 2,00) stundas. Lamivudīna un zidovudīna absorbcijas pakāpe (AUC_∞) un eliminācijas pusperioda aplēses pēc lamivudīna/zidovudīna ievades kopā ar ēdienu bija līdzīgas rezultātiem, ko ieguva pacientiem tukšā dūšā, kaut gan uzsūkšanās ātrums (C_{max}, t_{max}) bija

samazināts. Ņemot vērā šos datus, lamivudīnu/zidovudīnu var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Nav sagaidāms, ka sasmalcinātu tablešu lietošana kopā ar nelielu daudzumu pusšķidra ēdiena vai šķidruma varētu ietekmēt to farmaceitisko kvalitāti, līdz ar to nav sagaidāmas arī klīniskās efektivitātes izmaiņas. Šis secinājums ir balstīts uz fizikāli-ķīmiskajiem un farmakokinētiskajiem datiem, pieņemot, ka pacients sasmalcina un norij 100% tabletes nekavējoties.

Izkliede

Pētījumi, lietojot lamivudīnu un zidovudīnu intravenozi, uzrādīja, ka vidējais izplatīšanās tilpums ir attiecīgi 1,3 un 1,6 l/kg. Lamivudīns virs terapeitiskajām devām demonstrē lineāru farmakokinētiku un uzrāda ierobežotu saistīšanos ar galveno plazmas olbaltumu – albumīnu (<36% seruma albumīna *in vitro* pētījumos). Zidovudīna saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir 34% līdz 38%. Zāļu mijiedarbība, kas ietver piesaistīšanās vietas maiņu, lietojot Lamivudine/Zidovudine Teva, nav paredzama.

Dati liecina, ka lamivudīns un zidovudīns penetrē centrālajā nervu sistēmā (CNS) un sasniedz cerebrospinalo šķidrumu (CSF). Vidējie CSF/seruma lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju rādītāji 2-4 stundas pēc perorālas ievades bija attiecīgi apmēram 0,12 un 0,5. Patiesais lamivudīna penetrācijas CNS apjoms un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināmi.

Biotransformācija

Lamivudīna metabolisms ir tā eliminācijas nelielākā daļa. Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt neizmainīts renālās ekskrecijas ceļā. Lamivudīna metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citām zālēm ir zema sakarā ar tā nelielo aknu metabolismu (5-10%) un mazo saistīšanos ar plazmas olbaltumiem.

Zidovudīna 5'-glikuronāts ir galvenais metabolīts plazmā un urīnā, veidojot aptuveni 50-80% no ievadītās devas, ko eliminē renālās ekskrecijas ceļā. Pēc intravenozas ievades ir atklāts zidovudīna metabolīts 3'-amino-3'-dezoksitimidīns (AMT).

Eliminācija

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18–19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko transporta katjonu sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 30 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumos ar intravenozo zidovudīnu vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 1,1 stunda un vidējais sistēmiskais klīrenss – 1,6 l/h/kg. Uzskata, ka zidovudīna renālais klīrenss ir 0,34 l/h/kg, kas norāda uz glomerulāro filtrāciju un aktīvo tubulāro sekrēciju nierēs. Zidovudīna koncentrācija ir paaugstināta pacientiem ar progresējošu nieru mazspēju.

Farmakokinētika bērniem

Par 5 – 6 mēnešiem vecākiem bērniem zidovudīna farmakokinētikas raksturojums līdzinās raksturojumam pieaugušajiem. Zidovudīns labi uzsūcas no zarnu trakta un bioloģiskā pieejamība visos pētītajos devu līmeņos pieaugušajiem un bērniem bija starp 60 un 74%, vidēji 65%. C_{ss}max līmenis pēc 120 mg zidovudīna devas (šķīdumā)/m² ķermeņa virsmas laukuma bija 4,45 μM (1,19 μg/ml) un 7,7 μM (2,06 μg/ml) pēc 180 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma. Devas pa 180 mg/m² četras reizes dienā bērniem izraisīja tādu pašu sistēmisko iedarbību (24 stundu AUC 40,0 hr μM jeb 10,7 hr μg/ml) kā 200 mg devas sešas reizes dienā pieaugušajiem (40,7 hr μM jeb 10,9 hr μg/ml).

Sešiem ar HIV inficētiem bērniem vecumā no 2 līdz 13 gadiem zidovudīna farmakokinētiku plazmā vērtēja laikā, kad viņi saņēma 120 mg/m² zidovudīna trīsreiz dienā, kā arī pēc tam, kad viņi pārgāja uz 180 mg/m² divreiz dienā. Sistēmiskā iedarbība (dienas AUC un C_{max}) plazmā, lietojot divreiz dienā, bija ekvivalenta tai, kas tika novērota, lietojot to pašu kopējo dienas devu, dalītu trijās devās [Bergshoeff, 2004].

Kopumā lamivudīna farmakokinētika bērniem ir līdzīga farmakokinētikai pieaugušajiem. Tomēr par 12 gadiem jaunākiem bērniem absolūtā bioloģiskā pieejamība (aptuveni 55 – 65%) bija samazināta. Turklāt mazākiem bērniem sistēmiskā klirensa raksturlielumi bija lielāki un samazinājās līdz ar vecumu, tuvojoties pieaugušo raksturlielumiem ap 12 gadu vecumu. Šo atšķirību dēļ lamivudīna ieteicamā deva bērniem (sākot no trīs mēnešu vecuma un līdz 30 kg svarā) ir 4 mg/kg divreiz dienā. Ar šādu devu tiks sasniegts vidējais AUC₀₋₁₂ no aptuveni 3800 līdz 5300 ng.h/ml. Jaunākie novērojumi liecina, ka kopējā iedarbība par 6 gadiem jaunākiem bērniem var būt par aptuveni 30% mazāka nekā citās vecuma grupās. Šobrīd tiek gaidīti papildus dati par šo tēmu. Pašlaik pieejamie dati neliecina, ka lamivudīna efektivitāte šajā vecuma grupā ir mazāka.

Farmakokinētika grūtniecības laikā

Zidovudīna un lamivudīna farmakokinētika ir līdzīga kā sievietēm, kurām nav grūtniecības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klīniski svarīgie lamivudīna un zidovudīna kombinācijas efekti ir anēmija, neitropēnija un leukopēnija.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Ne lamivudīns, ne zidovudīns, pētot baktērijas, nav bijuši mutagēni, bet, tāpat kā citi nukleozīdu analogi, tie uzrāda aktivitāti, veicot *in vitro* pētījumus ar zīdītāju šūnām, piemēram, pelu limfomas pētījumā tie inhibē DNS replikāciju šūnās.

Lamivudīns nav uzrādījis nekādu genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reizi virs klīniskajiem plazmas līmeņiem. Zidovudīns uzrādīja klastogēnu efektu mikrokodolu pētījumā ar atkārtotām perorālām devām pelēm. Iegūtā imūndeficīta sindroma (AIDS) pacientiem, kas saņem zidovudīnu, ir novērots arī augstāks hromosomu bojājumu skaits perifēro asiņu limfocītos.

Pilotpētījumā ir konstatēts, ka zidovudīns ir inkorporēts leukocītu nukleārajā DNS pieaugušajiem, ieskaitot grūtnieces, kuras lieto zidovudīnu HIV-1 infekcijas ārstēšanai vai vīrusu transmisijas profilaksei no mātes uz bērnu. Zidovudīns bija inkorporēts arī nabas saites asiņu leukocītu DNS zīdaiņiem, kuri dzimuši ar zidovudīnu ārstētām mātēm. Transplacentārā genotoksicitātes pētījumā pērtiķiem tika salīdzināts zidovudīns viens pats un zidovudīna kombinācija ar lamivudīnu ekspozīcijās, kas ekvivalentas cilvēkam sasniedzamajām. Pētījumā tika konstatēts, ka augļiem, kas *in utero* tika pakļauti kombinācijas ietekmei, bija augstāks nukleozīdu analogu DNS inkorporācijas līmenis multiplos augļa orgānos un telomēra bija vairāk saīsinājusies nekā augļiem, kas bija pakļauti tikai zidovudīna ietekmei. Šo atklājumu klīniskā nozīmība nav zināma.

Lamivudīna un zidovudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Perorālajos ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm lamivudīns neuzrādīja nekādu kancerogēno potenciālu.

Zidovudīna kancerogenitātes pētījumos (perorāli) ar žurkām un pelēm novēroja vēlīnus vaginālā epitēlija audzējus. Sekojošs intravagināls kancerogenitātes pētījums apstiprināja hipotēzi, ka vaginālo tumoru cēlonis bija ilgstoša grauzēju vaginālā epitēlija ekspozīcija ar augstām nemetabolizēta zidovudīna koncentrācijām urīnā. Nav atklāti nekādi citi ar zidovudīnu saistīti audzēji nevienam no dzimumiem nevienai sugai.

Papildus tika veikti divi transplacentārās kancerogenitātes pētījumi ar pelēm. Vienā pētījumā, ko veica ASV Nacionālais Vēža institūts, zidovudīnu lietoja maksimālajās panesamajās devās grūsnām pelu mātītēm no 12 līdz 18 grūtniecības dienai. Vienu gadu pēc dzimšanas bija palielināts audzēju sastopamības biežums plaušās, aknās un mātīšu reproduktīvajā sistēmā pēctečiem, ko pakļāva visaugstākajām devām (420 mg/kg ķermeņa masas).

Otrajā pētījumā peles tika pakļautas zidovudīna devām līdz 40 mg/kg 24 mēnešus, ekspozīcijai sākoties prenatali 10. grūtniecības dienā. Ar terapiju saistītās atrades bija vēlīni vaginālā epitēlija audzēji, kuri parādījās līdzīgā laikā un ar līdzīgu sastopamības biežumu kā standarta orālajā kancerogenitātes pētījumā. Otrais pētījums tādējādi nesniedza pierādījumus, ka zidovudīns darbotos kā transplacentārs kancerogēns.

Kaut arī šo atražu klīniskā nozīme nav zināma, šie dati liecina, ka iespējamais klīniskais ieguvums ir būtiskāks nekā kancerogenitātes risks cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēts, ka lamivudīns palielina embriju nāves biežumu agrīnās attīstības stadijās trušiem pie relatīvi zemas sistēmiskās ekspozīcijas, salīdzinot ar to, kas tiek sasniegta cilvēkiem, taču to nenovēro žurkām pat pie ļoti lielas sistēmiskās ekspozīcijas. Arī zidovudīnam ir līdzīgs efekts attiecībā uz abām sugām, taču tikai pie ļoti lielas sistēmiskās ekspozīcijas. Lamivudīns pētījumos ar dzīvniekiem nav uzrādījis teratogēnu iedarbību. Dodot žurku mātītēm toksiskas zidovudīna devas augļa organoģenēzes laikā, novēroja palielinātu anomāliju daudzumu, taču, lietojot mazākas devas, augļa patoloģijas nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 3cP
Hipromeloze 6cP
Polisorbāts 80
Makrogols 400
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri:
OPA/Alu/PVH alumīnija blisteri

Pudelītes:
Baltas, necaurspīdīgas ABPE pudelītes ar baltu, necaurspīdīgu, bērniem neatveramu, skrūvējamu vāciņu ar alumīnija pārklājumu.

Katra veida iepakojumā ir 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt piejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011.gada 2.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – KARTONA KASTĪTE BLISTERIM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur
lamivudīnu 150 mg
zidovudīnu 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERA PLĀKSNĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE PUDELĪTEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
lamivudinum/zidovudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)
--

Katra apvalkotā tablete satur
lamivudīnu 150 mg
zidovudīnu 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ
--

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS
--

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lamivudine/Zidovudine Teva

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA	
PUDELĪTES ETIĶETE	
1. ZĀĻU NOSAUKUMS	
Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes lamivudinum/zidovudinum	
2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)	
Katra apvalkotā tablete satur lamivudīnu 150 mg zidovudīnu 300 mg	
3. PALĪGVIELU SARAKSTS	
4. ZĀĻU FORMA UN SATURS	
60 apvalkotās tabletes	
5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)	
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai	
6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ	
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.	
7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS	
8. ĒRĪGUMA TERMIŅŠ	
EXP	
9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI	
10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS	

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lamivudine/Zidovudine Teva 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes Lamivudinum/zidovudinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lamivudine/Zidovudine Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas
3. Kā lietot Lamivudine/Zidovudine Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lamivudine/Zidovudine Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lamivudine/Zidovudine Teva un kādam nolūkam to lieto

Lamivudine/Zidovudine Teva lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.

Lamivudine/Zidovudine Teva satur divas aktīvās vielas HIV infekcijas ārstēšanai: lamivudīnu un zidovudīnu. Tās abas pieder antiretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analoģu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

Lamivudine/Zidovudine Teva pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Lamivudine/Zidovudine Teva arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Lamivudine/Zidovudine Teva nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdzi ārstēšanas efektivitātei.

2. Kas Jums jāzina pirms Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas

Nelietojiet Lamivudine/Zidovudine Teva šādos gadījumos:

- ja Jums ir alērgija pret lamivudīnu vai zidovudīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir ļoti mazs sarkano asinsšūnu skaits (*anēmija*) vai arī ir ļoti mazs balto asinsšūnu skaits (*neitropēnija*).

Ja domājat, ka kaut kas no minētā ir attiecināms uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Lamivudine/Zidovudine Teva, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Lamivudine/Zidovudine Teva vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Lamivudine/Zidovudine Teva bez ārsta ziņas, jo iespējama hepatīta atjaunošanās);
- ja Jums ir **nieru slimība**;
- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sievietē).

Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai aktīvās vielas ir Jums piemērotas. Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Lamivudine/Zidovudine Teva.

Izlasiet informāciju “HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Sargiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficētu personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Citas zāles un Lamivudine/Zidovudine Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Aterieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Lamivudine/Zidovudine Teva:

- citas lamivudīnu saturošas zāles **HIV infekcijas vai B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
- emtricitabīns, ko lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- stavudīns vai zalcitabīns, ko lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- ribavirīns vai ganciklovīra injekcijas **vīrusu infekciju** ārstēšanai;
- antibiotikas **kotrimoksazola** lielas devas;
- kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

Dažas zāles var palielināt blakusparādību rašanās iespējamību vai pastiprināt blakusparādības. Pie tām pieder:

- nātrija valproāts, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai;
- interferons, ko lieto **vīrusu infekciju** ārstēšanai;
- pirimetamīns, ko lieto **malārijas** un citu parazitisku infekciju ārstēšanai;
- dapsons, ko lieto **pneimonijas** profilaksei un ādas infekciju ārstēšanai;
- flukonazols vai flucitozīns, ko lieto **sēnīšu infekciju**, piemēram, **piena sēnītes** infekcijas ārstēšanai;
- pentamidīns vai atovakvons, ko lieto parazitisku infekciju, piemēram, **pneimocistu izraisītas pneimonijas** (*Pneumocystis jirovecii* *pneimonijas* - bieži sauktas par **PCP**) ārstēšanai;
- amfotericīns vai kotrimoksazols **sēnīšu un baktēriju infekciju** ārstēšanai;
- probenecīds **podagras** un līdzīgu **traucējumu** ārstēšanai, ko lieto **kopā ar** dažām antibiotikām, lai to iedarbība būtu efektīvāka;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizvietošanu**;
- vinkristīns, vinblastīns vai doksorubicīns, ko lieto **vēža** ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Dažas zāles mijiedarbojas ar Lamivudine/Zidovudine Teva.

Pie tām pieder:

- antibiotika **klaritromicīns**.
Ja lietojat klaritromicīnu, šo zāļu deva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai pēc Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas.
- **fenitoīns epilepsijas** ārstēšanai.
Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat fenitoīnu. Jūsu ārstam Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas

laikā var būt Jūs jānovēro.

- **sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus** (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lamivudine/Zidovudine Teva un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem. Ja Jūs esat lietojusi Lamivudine/Zidovudine Teva grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Lamivudine/Zidovudine Teva sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lamivudine/Zidovudine Teva var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jūs nejūtaties labi.

Lamivudine/Zidovudine Teva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lamivudine/Zidovudine Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norijiet Lamivudine/Zidovudine Teva tableti, uzdzerot ūdeni. Lamivudine/Zidovudine Teva tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Ja nevarat norīt veselas tabletes, tās var sasmalcināt un sajaukt ar nelielu daudzumu pārtikas vai dzēriena; visa deva jāizlieto nekavējoties.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Lamivudine/Zidovudine Teva palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Lamivudine/Zidovudine Teva bez ārsta ziņas.

Ieteicamā deva ir

Pieaugušie un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk

Parastā Lamivudine/Zidovudine Teva deva ir viena tablete divreiz dienā.

Tabletes jālieto noteiktos laikos, starp katras tabletes lietošanu ievērojot aptuveni 12 stundu starplaiku.

Bērni ar ķermeņa masu 21 – 30 kg

Parastā **Lamivudine/Zidovudine Teva** sākumdeva ir puse tabletes ($\frac{1}{2}$) no rīta un viena vesela tablete vakarā.

Bērni ar ķermeņa masu 14 – 21 kg

Parastā **Lamivudine/Zidovudine Teva** sākumdeva ir puse tabletes ($\frac{1}{2}$) no rīta un puse tabletes ($\frac{1}{2}$) vakarā.

Bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, lamivudīns un zidovudīns (**Lamivudine/Zidovudine Teva** sastāvdaļas) jālieto atsevišķi.

Ja esat lietojis Lamivudine/Zidovudine Teva vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis Lamivudine/Zidovudine Teva vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

Ja esat aizmirsis lietot Lamivudine/Zidovudine Teva

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Lamivudine/Zidovudine Teva lietošana bieži izraisa taukaudu izzušanu no kājām, rokām un sejas (lipoatrofija). Ir konstatēts, ka pēc zidovudīna lietošanas pārtraukšanas šī ķermeņa taukaudu izzušana nav pilnībā atgriezeniska. Ārstam jākontrolē, vai Jums nerodas lipoatrofijas pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja ievērojat taukaudu izzušanu no kājām, rokām un sejas. Ja šādas pazīmes rodas, Lamivudine/Zidovudine Teva lietošana jāpārtrauc un jāmaina HIV infekcijas ārstēšana.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Lamivudine/Zidovudine Teva vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Bez tālāk minētajām Lamivudine/Zidovudine Teva blakusparādībām kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības".

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes
- slikta dūša

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- vemšana
- caureja
- vēdersāpes
- ēstgribas zudums
- reibonis

- nogurums, enerģijas trūkums
- drudzis (augsta temperatūra)
- slikta vispārējā pašsajūta
- miega traucējumi (*bezmiegs*)
- muskuļu sāpes un diskomforts
- sāpes locītavās
- klepus
- deguna kairinājums vai izdalījumi no deguna
- izsitumi uz ādas
- matu izkrišana (*alopēcija*).

Biežas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- mazs eritrocītu skaits (*anēmija*) vai mazs leukocītu skaits (*neitropēnija* vai *leikopēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- palielināts *bilirubīna* (vielas, kas veidojas aknās) daudzums asinīs, kas ādai var piešķirt dzeltenu nokrāsu.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- elpas trūkums;
- gāzu izdalīšanās (*flatulence*);
- nieze;
- muskuļu vājums.

Retāka blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- asins recēšanā iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*) vai visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (*pancitopēnija*).

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- nopietna alerģiska reakcija ar sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs; *skatīt nākamo punktu "HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības"*);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- sāpes krūtīs, sirds muskuļa slimība (*kardiomiopātija*);
- lēkmes (*krampji*);
- nomākts garastāvoklis vai trauksme, nespēja koncentrēties, miegainība;
- gremošanas traucējumi, garšas sajūtas traucējumi;
- nagu, ādas vai mutes gļotādas krāsas pārmaiņas;
- sajūtas, kas atgādina saslimšanu ar gripu – drebuļi un svīšana;
- tirpšanas sajūta ādā (durstoša un dedzinoša sajūta);
- locekļu vājuma sajūta;
- muskuļaudu sairšana;
- nejutīgums;
- biežāka urinēšana;
- krūšu piebriešana vīriešiem.

Retas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- paaugstināts enzīma amilāzes līmenis;
- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt jaunas sarkanās asins šūnas (*izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000 cilvēkiem**:

Ļoti reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja veidot jaunus eritrocītus vai leukocītus (*aplastiskā anēmija*).

Ja Jums rodas blakusparādības

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam**.

HIV kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības

Kombinētā terapija, piemēram, Lamivudine/Zidovudine Teva, HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportūnistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem organisma audiem).

Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Jums Lamivudine/Zidovudine Teva lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

nekavējoties informējiet par to ārstu. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Laktacidoze ir reta, bet būtiska blakusparādība

Dažiem cilvēkiem, kas lieto Lamivudine/Zidovudine Teva, rodas traucējumi, ko dēvē par laktacidozi un ko pavada aknu palielināšanās.

Laktacidozi izraisa pienskābes uzkrāšanās organismā. Šis traucējums sastopams reti; ja tas attīstās, tas parasti rodas pēc dažiem ārstēšanas mēnešiem. Tas var būt bīstams dzīvībai, jo izraisa iekšējo orgānu mazspēju. Lielāka laktacidozes rašanās iespējamība ir cilvēkiem, kuriem ir aknu slimība vai aptaukošanās (izteikts liekais svars), īpaši sievietēm.

Laktacidozes pazīmes ir šādas:

- dzīla, strauja, apgrūtināta elpošana;
- nogānība;
- locēkļu nejutīgums vai vājums;
- slikta dūša vai vemšana;
- vēdersāpes.

Ārstēšanas laikā ārsts Jūs novēros, lai vērtētu, vai nerodas laktacidozes pazīmes. Ja Jums ir jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem vai citi simptomi, kas Jūs satrauc,

pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par osteonekrozi. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asins apgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

ziņojiet par to savam ārstam.

Veicot asins analīzes, var atklāt arī citus traucējumus

Kombinētā terapija HIV ārstēšanai var izraisīt arī:

- paaugstinātu pienskābes līmeni asinīs, kas retos gadījumos var izraisīt laktacidozi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lamivudine/Zidovudine Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes vai kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Lamivudine/Zidovudine Teva

- Aktīvās vielas ir 150 mg lamivudīna un 300 mg zidovudīna.
- Citas sastāvdaļas ir: *tabletes kodolā*: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), nātrija stearilfumarāts; *tabletes apvalkā*: hipromeloze 3cP, hipromeloze 6cP, polisorbāts 80, makrogols 400, titāna dioksīds E171.

Lamivudine/Zidovudine Teva ārējais izskats un iepakojums

Baltas, kapsulas veida, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju un uzrakstu “L/Z” vienā pusē un “150/300” otrā pusē.

Tableti var sadalīt divās daļās.

Lamivudine/Zidovudine Teva ir pieejams alumīnija blisteros vai ABPE pudelītēs, kas satur 60 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.