

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Odrasli in mladostniki s telesno maso 30 kg ali več

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

Otroci s telesno maso od 21 kg do 30 kg

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica tablete zjutraj in ena cela tableta zvečer.

Otroci s telesno maso od 14 kg do 21 kg

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Teva je polovica tablete dvakrat na dan.

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

Pri otrocih s telesno maso manjšo od 14 kg se Lamivudin/zidovudin Teva tablet ne sme uporabljati, saj pri teh otrocih odmerka ni možno ustrezno prilagoditi otrokovi telesni masi. Tem bolnikom je treba predpisati uporabo lamivudina in zidovudina kot ločeni zdravilni učinkovini v skladu z navodili za odmerjanje teh zdravil. Za te bolnike in bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, sta lamivudin in zidovudin na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

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

Oslabljenno delovanje ledvic

Zaradi manjšega očistka so koncentracije lamivudina in zidovudina pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic povečane (glejte poglavje 4.4). Ker bo tako verjetno potrebno odmerek posamezne učinkovine prilagoditi, je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek ≤ 30 ml/min) priporočljivo uporabljati lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Jetrna okvara

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

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z neželenimi hematološkimi reakcijami

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

Odmerjanje pri starostnikih

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Lamivudin/zidovudin Teva, ni.

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

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

Oportunistične okužbe

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

Neželene hematološke reakcije

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

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

Pankreatitis

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

Laktacidoza

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

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

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

V primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne

hepatomegalije ali hitrega zviševanja ravni aminotransferaz je treba zdravljenje z zidovudinom prekiniti.

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

Bolnike s povečanim tveganjem je treba pozorno spremljati.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipoatrofija

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

Telesna masa in presnovni parametri

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

Sindrom imunske reaktivacije

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

Bolezni jeter

V primeru sočasnega zdravljenja bolezni HIV in okužbe virusom hepatitisa B (HBV) z lamivudinom,

so dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, na voljo v Povzetku glavnih značilnosti za lamivudin 100 mg. Varnosti in učinkovitosti uporabe zidovudina pri bolnikih z znatnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali.

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

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

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

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa C

Zaradi večjega tveganja za pojav anemije sočasne uporabe ribavirina in zidovudina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Osteonekroza

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

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

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

Uporaba pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki prejemajo zdravilo Lamivudine/Zidovudine Teva, se lahko pojavi 1,6- do 3,3-krat večja izpostavljenost (AUC) lamivudinu kot pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min. Ni podatkov o varnosti iz randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi primerjala zdravilo Lamivudine/Zidovudine Teva s posameznimi komponentami pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki so prejemali lamivudin v prilagojenem odmerku. V originalnih preskušanjih za pridobitev dovoljenja za promet za lamivudin v kombinaciji z zidovudinom so bile večje izpostavljenosti lamivudinu povezane z večjimi stopnjami hematoloških toksičnosti (nevtropenija in anemija), čeprav je do prekinitve zaradi nevtropenije ali anemije prišlo pri < 1 % bolnikov. Lahko se pojavijo drugi z lamivudinom povezani neželeni učinki (kot so gastrointestinalne bolezni ali bolezni jeter).

Bolnike s stalnim očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki prejemajo zdravilo Lamivudine/Zidovudine Teva, je treba spremljati glede neželenih učinkov, povezanih z lamivudinom, predvsem glede hematoloških toksičnosti. Če se pojavi nova ali poslabša obstoječa nevtropenija ali anemija, je indicirana prilagoditev odmerka lamivudina, skladno z informacijami za predpisovanje lamivudina, kar ni mogoče doseči z zdravilom Lamivudine/Zidovudine Teva. Zdravilo Lamivudine/Zidovudine Teva je treba ukiniti in uporabiti posamezne komponente, da se sestavi režim zdravljenja.

Pomožna(e) snov(i)

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Lamivudin in zidovudin se znatneje ne presnavljata s pomočjo encimov iz skupine citokrom P₄₅₀ (kot so CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) omenjenega encimskega sistema tudi ne zavirata ali inducirata. Torej obstaja le majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, z nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi iz skupine P₄₅₀. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Spodnji seznam ni izčrpen, temveč reprezentativen za raziskovane skupine.

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

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

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

	AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol) skupaj z lamivudinom. Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.
--	--	--

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

Moteno delovanje mitohondrijev: dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi in vitro in in vivo v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili in utero in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

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

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

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

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

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

Lamivudin

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: laktacidoza

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

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

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kožni izpuščaj, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: artralgija, mišične okvare
Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost, splošno slabo počutje, vročica

Zidovudin

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: anemija, nevtropenija in levkopenija
Občasni: trombocitopenija in pancitopenija (s hipoplazijo kostnega mozga)
Redki: čista aplazija rdečih krvnih celic
Zelo redki: aplastična anemija

Presnovne in prehranske motnje

Redki: laktacidoza v odsotnosti hipoksemije, anoreksija

Psihiatrične motnje

Redki: anksioznost in depresija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Pogosti: omotičnost
Redki: nespečnost, parestezija, dremavost, zmanjšana sposobnost koncentracije, krči

Srčne bolezni

Redko: kardiomiopatija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja
Redki: kašelj

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: bruhanje, bolečine v trebuhu in diareja

Občasni: napenjanje

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišane ravni jetrnih encimov in bilirubina v krvi

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

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaj in pruritus

Pogosti: pigmentacija nohtov in kože, urtikarija in znojenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija

Občasni: miopatija

Bolezni sečil

Redki: pogosto uriniranje

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: splošno slabo počutje

Občasni: vročica, splošne bolečine in astenija

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije; oznaka ATC: J05AR01

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

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

In vitro pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z nukleozidnimi analogi zaviralcev reverzne-transkriptaze (NRTI), proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino protiretrovirusnih učinkovin, imenovanih nukleozidni zaviralci. Zidovudin in stavudin ohranita protiretrovirusno aktivnost na virus HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Abakavir ohranja protiretrovirusno delovanje proti virusu HIV-1, ki je odporen na lamivudin in ima le mutacijo M184V. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje občutljivosti za didanozin; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se glede na metodološke dejavnike lahko spreminjajo.

Lamivudin izkazuje *in vitro* nizko citotoksičnost do limfocitov v perifernem krvnem obtoku, do dozorelih limfocitov, do celičnih linij monocitov-makrofagov ter do vrste progenitorskih celic kostnega mozga. Odpornost na analoge timidina (med katere sodi tudi zidovudin) je natančno opisana in se kaže kot postopna akumulacija do šestih specifičnih mutacij reverzne transkriptaze virusa HIV, in sicer na kodonih 41, 67, 70, 210, 215 in 219. Virusi s pomočjo kombinacije mutacij na kodonih 41 in 215 ali z akumulacijo najmanj štirih od šestih mutacij pridobijo fenotipsko odpornost na analoge timidina. Te mutacije timidinovih analogov same po sebi ne povzročajo visoke stopnje navzkrižne odpornosti na kateri koli drugi nukleozid, kar dovoljuje naknadno uporabo katerega koli drugega zaviralca reverzne transkriptaze.

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

Klinične izkušnje

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

Lamivudin in zidovudin se veliko uporabljata v kombinirani protiretrovirusni terapiji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iste skupine (nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze) ali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (zaviralci proteaz, PI; nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze).

Protiretrovirusna terapija z več zdravili, ki vključuje lamivudin, se je izkazala za uspešno pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, kot tudi pri bolnikih, okuženih z virusi, ki vsebujejo mutacije M184V.

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

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

Ugotovili so, da je lamivudin pri odmerku 100 mg enkrat dnevno učinkovit tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično infekcijo z virusom hepatitisa B (za podrobnosti iz kliničnih raziskav glejte povzetek glavnih značilnosti lamivudina 100 mg). Vendar pa se je za zdravljenje infekcij z virusom HIV izkazal kot učinkovit edino dnevni odmerek lamivudina v višini 300 mg (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Lamivudin/zidovudin Teva so pri zdravih prostovoljcih srednje (CV) vrednosti C_{max} lamivudina znašale 1,6 µg/ml (32 %) in zidovudina 2,0 µg/ml (40 %), pripadajoče vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa so bile 6,1 µg h/ml (20 %) oziroma 2,4 µg h/ml (29 %). Srednja vrednost (razpon) t_{max} lamivudina je bila 0,75 ure (0,50 - 2,00), zidovudina pa 0,50 ure (0,25 - 2,00). Obseg absorpcije (AUC_∞) lamivudina in zidovudina in ocene razpolovnih časov po aplikaciji zdravila Lamivudin/zidovudin Teva s hrano so bile podobne kakor pri aplikaciji na tešče, čeprav se je hitrost absorpcije (C_{max}, t_{max}) zmanjšala. Na osnovi teh podatkov se lahko zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vzame s hrano ali brez nje.

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 18 do 19 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (>70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Raziskave pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≤ 30 ml/min je potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika pri otrocih

Pri otrocih, starejših od 5-6 mesecev, je farmakokinetični profil zidovudina podoben farmakokinetičnemu profilu pri odraslih. Zidovudin se dobro absorbira iz črevesa. Biološka uporabnost se je pri vseh proučevanih odmerkih pri odraslih in otrocih gibala v razponu od 60 do 74 %, srednja vrednost je bila 65 %. Pri uporabi zidovudina (v obliki raztopine) v odmerku 120 mg/m² telesne površine je bila največja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ssmax}) 4,45 μM (1,19 μg/ml), pri uporabi zidovudina v odmerku 180 mg/m² telesne površine pa 7,7 μM (2,06 μg/ml). Pri odmerku 180 mg/m² štirikrat na dan je bila pri otrocih dosežena podobna sistemska izpostavljenost (24-urni AUC 40,0 ur μM ali 10,7 ur μg/ml) kot pri odmerku 200 mg šestkrat na dan pri odraslih (40,7 ur μM ali 10,9 ur μg/ml).

Pri šestih z virusom HIV okuženih otrocih, starih od 2 do 13 let, so vrednotili plazemsko farmakokinetiko zidovudina pri uporabi zidovudina v odmerku 120 mg/m² trikrat na dan in pri uporabi odmerka 180 mg/m² dvakrat na dan. Kaže, da je sistemska plazemska izpostavljenost (dnevni AUC in C_{max}) pri režimu odmerjanja dvakrat na dan enaka kot pri uporabi enakega skupnega dnevnega odmerka v obliki treh deljenih odmerkov [Bergshoeff, 2004].

Pri otrocih je farmakokinetika lamivudina na splošno podobna kot pri odraslih. Vendar pa je pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka uporabnost (približno 55-65 %) manjša. Razen tega so

pri mlajših otrocih večje tudi vrednosti sistemskega očistka, vendar pa se s starostjo zmanjšujejo in se pri starosti 12 let približajo vrednostim pri odraslih. Zaradi teh razlik je priporočljivi odmerek lamivudina pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso, manjšo od 30 kg) 4 mg/kg dvakrat na dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC₀₋₁₂ v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30 % manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

Farmakokinetika med nosečnostjo

Farmakokinetika lamivudina in zidovudina je podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutanegnost in karcinogenost

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

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

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

Morebitnega karcinogenega potenciala kombinacije lamivudina z zidovudinom še niso proučili.

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

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

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

V drugi raziskavi so mišim v obdobju 24 mesecev dajali zidovudin v odmerkih po 40 mg/kg, s prenatalnim začetkom izpostavljenosti od 10. dne starosti zarodka dalje. Edine posledice uživanja

zdravila so bili pozno nastali tumorji vaginalnega epitela, ki so se pojavljali približno enako pogosto in ob enakem času kot tumorji v standardni raziskavi peroralne karcinogenosti. Tako druga raziskava ni pokazala, da bi zidovudin deloval kot transplacentalni karcinogen.

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

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
natrijev stearil fumarat

Filmska obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti:
OPA/Alu/PVC aluminijasti pretisni omoti

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. 03. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 11. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET

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

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

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

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.
Swensweg 5
20314GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/663/001

EU/1/10/663/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lamivudin/zidovudin Teva

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lamivudin/zidovudin Teva

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

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

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

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

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

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

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

Ne jemljite zdravila Lamivudin/zidovudin Teva

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

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

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Lamivudin/zidovudin Teva

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

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

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

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

Bodite pozorni na pomembne simptome

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

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

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

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

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

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

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

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

Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Lamivudin/zidovudin Teva

To so:

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

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

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

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

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

Majhna količina sestavin zdravila Lamivudin/zidovudin Teva lahko prehaja v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o dojenju:

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva

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

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

Če tablet ne morete zaužiti, jih lahko zdrobite in vzamete skupaj z majhno količino hrane ali pijače ter vzamete celoten odmerek naenkrat.

Bodite v rednem stiku z vašim zdravnikom

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

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

Priporočeni odmerek je

Odrasli in mladostniki, ki so težki vsaj 30 kg

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

Tablete vzemite ob običajnem času, približno na 12 ur.

Otroci, ki so težki od 21 – 30 kg

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

Otroci, ki so težki od 14 - 21 kg

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

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

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

Zelo pogosti neželeni učinki

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

- glavobol
- občutek slabosti (navzea).

Pogosti neželeni učinki

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

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

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

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

Občasni neželeni učinki

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

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

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

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

Redki neželeni učinki

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

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

- občutek šibkosti v udih,
- razgradnja mišičnega tkiva,
- omrtvelost,
- pogostejše odvajanje urina,
- povečanje prsi pri moških.

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

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

Zelo redki neželeni učinki

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

Če se vam pojavijo neželeni učinki

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

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

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

Možnost ponovnega zagona starih okužb

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

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

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

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

Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek

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

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

Znaki laktacidoze vključujejo:

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

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

se čimprej posvetujte z vašim zdravnikom.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

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

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

Znaki osteonekroze so:

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

Če opazite katerega od teh simptomov:

se posvetujte s svojim zdravnikom.

Preostali učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

Kombinirano zdravljenje okužbe s HIV lahko povzroči tudi:

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

5. Shranjevanje zdravila Lamivudin/zidovudin Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lamivudin/zidovudin Teva

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

Izgled zdravila Lamivudin/zidovudin Teva in vsebina pakiranja

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

Tableto je mogoče razdeliti.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvajalci

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

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