

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Oranssi, kapselin mallinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti – kaiverrus “L 100” toisella puolella. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lamivudine Teva on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuispotilaille, joilla on:

- kompensoitu maksatauti ja merkkejä viruksen aktiivisesta lisääntymisestä, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-arvot ja histologisia merkkejä aktiivisesta maksatulehduksesta ja/tai fibroosista. Lamivudiinihoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoista antiviraalista lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Lamivudine Teva -hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset

Suosittelua Lamivudine Teva -annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto

Suotuisinta hoidon kestoa ei tunneta.

- Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ilman kirroosia, virologisen relapsin vaaran vähentämiseksi hoitoa tulee jatkaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun HBeAg- serokonversio (HBeAg:tä ja HBV DNA:ta ei havaita HBeAb-mittauksessa) on vahvistettu tai HBsAg-serokonversioon saakka tai kunnes teho heikkenee (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT ja HBV DNA -tasojat tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen, jotta havaitaan mahdollinen myöhäinen virologinen relapsi.
- Potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen (“pre-core mutantti”) krooninen hepatiitti B-infektio ilman kirroosia, hoitoa tulee jatkaa ainakin kunnes tapahtuu HB-serokonversio tai kun tehon havaitaan heikenneen.. Jos hoito jatkuu pitkään, suositellaan, että hoidon sopivuus arvioidaan säännöllisesti jotta varmistutaan, että hoidon jatkaminen potilaalle on edelleen perusteltua.
- Hoidon lopettamista potilailla, joilla on kirroosi ja potilailla, jotka ovat saaneet maksansiirron, ei suositella (ks. kohta 5.1).

Jos lamivudiinihoito keskeytetään, potilaita on seurattava määräjain hepatiitin mahdollisen uusiutumisen varalta. (ks. kohta 4.4).

Kliininen resistenssi

Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, YMDD- (tyrosiini-metioniini-aspartaatti-aspartaatti) mutantin HBV:n kehittyminen voi heikentää lamivudiinilla saatavaa terapeuttista vastetta, mistä osoituksena HBV DNA:n määrä lisääntyy ja ALAT-arvo nousee aikaisemmista hoidon aikaisista arvoista. Jos seerumin HBV DNA:n määrä pysyy mitattavalla tasolla vielä 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen, lamivudiinia monoterapiana saaville potilaille on resistenssiriskin vähentämiseksi harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, ja joita hoidetaan tai aiotaan hoitaa lamivudiinilla tai lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmällä, on säilytettävä HIV-infektion hoitoon määrätty lamivudiiniannos (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Erityisryhmät

Munuaisten toiminnan häiriöt

Pienentyneen puhdistuman johdosta seerumin lamivudiinipitoisuudet (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tämän vuoksi pienennettävä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Lamivudine Teva -tabletteja ei voi käyttää, jos tarvittava annos on alle 100 mg.

Tiedot hemodialyysipotilaista (jotka käyvät enintään 4 tunnin dialyysissä 2-3 kertaa viikossa) osoittavat, että kreatiniinipuhdistuman mukaan pienennettyyn lamivudiiniannokseen ei tarvitse dialyysin vuoksi tehdä muita muutoksia.

Maksan toiminnan häiriöt

Tiedot potilaista, joilla on maksan toiminnan häiriöitä, myös sellaisista potilaista, joiden maksan toiminnanvajausta on niin vaikea, että he odottavat maksansiirtoa, osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla normaaliin ikääntymiseen liittyvällä munuaistoiminnan vähenemisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lamivudiinialtistukseen paitsi potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Lamivudine Teva -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Lamivudine Teva voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi ja vaikea hepatomegalia, joihin liittyy rasvamaksa

Nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia (ilman hypoksemiaa), joka on joskus johtanut kuolemaan, yleensä liittyen vakavaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska lamivudiini on nukleosidianalogi, tätä riskiä ei voida sulkea pois. Nukleosidianalogihoito on lopetettava, os aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti, hepatomegalia etenee tai ilmaantuu metabolinen/maitohappoasidoosi, jonka etiologiaa ei tunneta. Hyvänlaatuiset ruoansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja mahakivut voivat olla merkkejä maitohappoasidoosin kehittymisestä. Vaikeisiin, joskus kuolemaan johtaneisiin tapauksiin liittyy pankreatiitti, maksan toiminnan pettäminen/rasvamaksa, munuaisten toiminnan pettäminen ja seerumin korkea laktaattipitoisuus. Varovaisuutta on noudatettava, kun nukleosidianalogeja annetaan potilaalle (erityisesti ylipainoisille naisille), jolla on hepatomegalia, hepatiitti tai muu maksasairauden tai rasvamaksan tunnettu riskitekijä (mukaan lukien joidenkin lääkevalmisteiden ja alkoholin käyttö). Potilaita, joilla on myös C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla voivat olla erityisen alttiita. Näitä potilaita on seurattava huolella.

Hepatiitin pahenemisvaiheet

Pahenemisvaiheet hoidon aikana

Kroonisessa hepatiiti B -infektiossa spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä ja niihin liittyy ohimeneviä seerumin ALAT-arvojen nousuja. Antiviraalihoidon aloittamisen jälkeen seerumin ALAT-arvo voi nousta joillakin potilailla seerumin HBV DNA:n vähentyessä. Kompensoitua tautia sairastavilla potilailla näihin seerumin ALAT-arvojen nousuihin ei yleensä ole liittynyt seerumin bilirubiinitason nousua tai merkkejä dekompensoidusta maksataudista.

Pitkäaikaishoidossa on havaittu HBV-kantoja, joiden herkkyys lamivudiinille on vähentynyt (YMDD-mutantti HBV). Joillakin potilailla YMDD-mutantti HBV:n kehittyminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä havaitaan ensisijassa ALAT-arvojen nousuista ja HBV DNA:n uudelleen ilmaantumisesta (ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on YMDD-mutantti HBV, on harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Pahenemisvaiheet hoidon lopettamisen jälkeen

Hepatiitin akuuttia pahenemista on havaittu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:n lääkehoidon. Tämä ilmenee yleensä seerumin ALAT-arvojen nousuna ja uudelleen havaittavana HBV DNA:na. Kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa, joissa ei jälkiseuranta-aikana annettu lääkkeitä, hoidon jälkeiset ALAT-arvojen nousut (yli kolmenkertaisiksi lähtöarvosta) olivat yleisempiä lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (21 %) kuin plaseboa saaneilla potilailla (8 %). Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvojen nousuun liittyy bilirubiinitasojen nousu, oli pieni ja samanlainen molemmissa tutkimusryhmissä (ks. Taulukko 3 kohdassa 5.1). Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla suurin osa hoidonjälkeisistä ALAT-arvojen nousuista tapahtui 8–12 viikkoa hoidon jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksia taudin paheneminen pysähtyi itsestään, mutta myös kuolemantapauksia on ollut. Jos Lamivudine Teva -hoito lopetetaan, potilaita on seurattava säännöllisesti sekä kliinisesti että maksan toimintaa kuvaavien tutkimusten perusteella (ALAT ja bilirubiinipitoisuudet) vähintään neljän kuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen kuvan mukaan.

Pahenemisvaiheet potilailla, joilla on kompensoitumaton kirroosi

Elinsiirtopotilaat ja potilaat, joilla on kompensoitumaton kirroosi, ovat alttiimpia aktiiviselle virusreplikaatiolle. Näiden potilaiden maksan lähes olemattoman toiminnan vuoksi maksatulehduksen aktivoituminen lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen tai lääkityksen tehon menetys hoidon aikana voivat aiheuttaa vakavan ja jopa hengenvaarallisen vajaatoiminnan. Näiden potilaiden hepatiitti B:hen liittyviä kliinisiä, virologisia ja serologisia parametreja, maksan ja munuaisten toimintaa ja antiviraalisen lääkityksen vastetta on seurattava hoidon aikana (vähintään joka kuukausi) ja jos hoito jostakin syystä lopetetaan, vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Seurattavia laboratorioarvoja ovat vähintään seuraavat: seerumin ALAT, bilirubiini, albumiini, veren ureatyppi, kreatiniini ja virologinen status: HBV antigeeni/vasta-aine, ja seerumin HBV DNA pitoisuudet, jos mahdollista. Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriöitä hoidon aikana tai sen jälkeen, on seurattava tarpeen mukaan useammin.

Lamivudiinihoidon uudelleen aloittamisen hyödyistä on vielä liian vähän tietoa potilailla, joille kehittyi merkkejä hepatiitin uusimisesta hoidon jälkeen.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Imeväisillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia), metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, hyperlipasemia). Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä on raportoitu (hypertonia, kouristukset, poikkeava käytös). Neurologiset häiriöt voivat olla joko ohimeneviä tai pysyviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat *in utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ja heidät on tutkittava mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan tähän viittaavia löydöksiä tai oireita.

Pediatriiset potilaat

Lamivudiinia on annettu lapsille (2-vuotiaille ja sitä vanhemmille) ja nuorille, joilla on kompensoitu krooninen hepatiitti B. Puutteellisista tiedoista johtuen lamivudiinin antamista tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 5.1).

Delta-hepatiitti tai hepatiitti C

Lamivudiinin tehoa potilailla, joilla on myös deltahepatiitti tai hepatiitti C, ei ole varmistettu ja varovaisuutta suositellaan.

Immunosuppressiivihoido

Lamivudiinin käytöstä on vähän tietoa HBeAg-negatiivisilla (pre core mutanteilla) potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien syövän lääkehoito. Lamivudiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Seuranta

Lamivudine Teva -hoitoa saavia potilaita on seurattava säännöllisesti. Seerumin ALAT-arvot ja HBV DNA on mitattava kolmen kuukauden välein HBeAg-positiivisilla potilailla. HBeAg on mitattava kuuden kuukauden välein.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilaille, joilla on myös HIV-infektio ja jotka saavat tai joille suunnitellaan lamivudiini- tai lamivudiini/tsidovudiiniyhdistelmähoitoa, annetaan HIV-infektion hoitoon tarkoitettu lamivudiiniannos (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa). Potilailla, joilla on myös HIV-infektio, mutta jotka eivät tarvitse antiretrovirushoitoa, voi kehittyä HI-viruksen mutanteja, jos käytetään vain lamivudiinia kroonisen hepatiitin hoitoon.

Hepatiitti B:n tartuttaminen

Hepatiitti B -infektion tarttumisesta äidistä sikiöön lamivudiinihoitoa saavilla raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Imeväisten immunisoimiseksi hepatiitti B -virusta vastaan on noudatettava tavanomaisia hoitokeinoja.

Potilaille on syytä kertoa, että lamivudiinihoidon ei ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -infektion tarttumista muihin ja sen vuoksi hoidonkin aikana on noudatettava asianmukaisia varotoimia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lamivudine Teva -tabletteja ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta ja plasman proteiineihin sitoutumisesta sekä erittymisestä lähes yksinomaan muuttumattomana lääkeaineena munuaisten kautta.

Lamivudiini erittyy pääosin aktiivisen orgaanisen kationierityksen kautta. Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa tulisi ottaa huomioon varsinkin, kun lääkevalmisteen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatiotie on aktiivinen munuais erityis orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet (esim. ranitidiini, simetidiini) erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta, ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Aineilla, jotka erittyvät pääosin joko aktiivisen orgaanisten anionien kuljetusjärjestelmän kautta tai suodattamalla munuaiskerästä, ei todennäköisesti ole interaktioita lamivudiinin kanssa. Trimetopriimisulfametoksatsolin (160 mg + 800 mg) antaminen samanaikaisesti lamivudiinin kanssa lisäsi lamivudiinialtistusta noin 40 %. Lamivudiinilla ei ollut vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Lamivudiiniannostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt.

Plasman tsidovudiinipitoisuudessa C_{max} havaittiin nousu (28 %), kun tsidovudiinia annettiin yhdessä lamivudiinin kanssa. Kokonaisaltistus (määriteltynä AUC:nä) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ollut vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan. (ks. kohta 5.2).

Samanaikaisesti annetuilla lamivudiinilla ja alfa-interferonilla ei ole farmakokineettistä interaktiota. Potilailla, jotka saivat samanaikaisesti lamivudiinin kanssa yleisesti käytettyjä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita (esim. siklosporiini A), ei havaittu kliinisesti merkittäviä haitallisia interaktioita. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Emitrisitabiini

Yhtäläisyyksien vuoksi Lamivudine Tevaa ei tulisi annostella toisten sytidiinianalogien, kuten emtricitabiinin, yhteydessä. Lisäksi Lamivudine Tevaa ei tulisi ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4.)

Kladribiini

In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sorbitoli

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen (aikuisten vuorokausiannos HIV:n hoidossa) samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa (AUC_{∞}) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin C_{max} -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Lamivudine Teva -valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HBV-virusmäärän seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Lamivudine Teva -valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Imetys

Tietoa on yli 200 lamivudiinia HIV:n hoitoon saaneesta äiti/lapsi –parista. HIV:n hoitoa saaneiden äitien rintaruokittujen lasten lamivudiinipitoisuudet seerumissa ovat hyvin pieniä (alle 0,06-4 % äidin seerumin lamivudiinipitoisuuksista). Pitoisuus laskee progressiivisesti mittaamattomille tasoille, kun rintaruokitut imeväiset saavuttavat 24 viikon iän. Rintaruokituksen imeväisen nielemän lamivudiinin kokonaismäärä on hyvin pieni ja sen vuoksi se saa todennäköisesti aikaan altistuksia, joilla on suboptimaalinen antiviraalinen teho. Äidin hepatiitti B -infektio ei ole vasta-aihe imettämiselle, jos lapsi saa syntyessään riittävän suojan hepatiitti B:n estämiseksi. Ei myöskään ole todisteita siitä, että rintamaidon vähäiset lamivudiinimäärät aiheuttaisivat rintaruokituille imeväisille haittavaikutuksia. Sen vuoksi lamivudiinia HBV-infektion hoitoon saavat äidit voivat harkita imettämistä ottaen huomioon imetyksestä lapselle koituvan hyödyn ja lääkehoidosta äidille olevan hyödyn. Jos HBV siirtyy äidistä lapseen ennaltaehkäisevistä varotoimista huolimatta, on syytä harkita imettämisen lopettamista, jotta imeväiselle ei kehity lamivudiinille resistenttejä mutanteja.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä lisääntymiskokeissa ei ole havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3).

Mitokondrion toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia vaurioita mitokondriolle. Mitokondrion toimintahäiriöitä on raportoitu imeväisillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai postnataalisesti nukleosidianalogeille (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että lamivudiinihoidon aikana on raportoitu yleistä huonovointisuutta ja väsymystä. Potilaan kliininen tila ja lamivudiinin haittavaikutusprofiili tulee pitää mielessä, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia esiintyi yhtä paljon plaseboa ja lamivudiinia saaneilla potilailla (ALAT- ja kreatiinikinaasiarvoja lukuun ottamatta, ks. alla). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat huonovointisuus ja väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävät nenänielu- ja kurkkutuntemukset, päänsärky, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Taulukoidut haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuusluokat on annettu vain niille haittavaikutuksille, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti aiheutuneen lamivudiinista. Ilmaantuvuudet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten ilmaantuvuusluokat perustuvat pääosin kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 1171 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta, jotka saivat lamivudiinia 100 mg annoksella.

Veri ja imukudos

Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Angioedeema
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset	ALAT-arvojen nousu (ks. kohta 4.4)
Hepatiitin pahenemista, mikä on havaittu ensisijassa ALAT-arvojen nousuna, on raportoitu hoidon aikana ja lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat tapaukset ovat olleet itsestään rajoittuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksiakin on ollut erittäin harvoin (ks. kohta 4.4).	
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Kreatiinikinaasiarvon nousu
Yleiset	Lihaskivert, mukaan lukien myalgia ja krampit*
Tuntematon	Rabdomyolyyysi

* Faasin III tutkimuksissa ilmaantuvuus lamivudiiniryhmässä ei ollut suurempi kuin plaseboryhmässä.

Pediatriset potilaat

Vähäisen 2 – 17 -vuotiaista lapsista saatavilla olevan tiedon perusteella ei havaittu uusia turvallisuuden liittyviä tekijöitä aikuisiin verrattuna.

Muut erityisryhmät

HIV-potilailla on raportoitu pankreatiittitapauksia ja perifeeristä neuropatiaa (parestesioita) vaikka yhteyttä lamivudiinihoitoon ei olekaan voitu varmistaa. Kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla tapauksia oli saman verran plasebolla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla.

HIV-potilaiden nukleosidianalogiyhdistelmähoitojen yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia, yleensä liittyen vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Joissakin tapauksissa tämä on johtanut kuolemaan. Potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia hepatiitti B -infektion hoitoon, on raportoitu joitakin harvoja maitohappoasidoositapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Lamivudiinin antaminen hyvin suurina annoksina lyhyissä eläinkokeissa ei aiheuttanut elintoksisuutta. Äkillisen yliannostuksen seurauksista ihmisillä on vähän tietoa. Kuolemantapauksia ei ole esiintynyt ja potilaat ovat toipuneet. Yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä - systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymin estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF05

Lamivudiini on antiviraalinen lääkeaine, joka on erittäin tehokas hepatiitti B -virusta vastaan kaikissa tutkituissa solulinjoissa ja kokeellisesti infektoiduissa eläimissä.

Sekä infektoituneet että infektoitumattomat solut metaboloivat lamivudiinin trifosfaatiksi (TP), joka on emoyhdisteen aktiivinen muoto. Trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika maksasoluissa on 17-19 tuntia *in vitro*. Lamivudiini-TP toimii hepatiitti B -viruksen polymeraasin substraattina.

Viruksen DNA:n muodostuminen keskeytyy, kun lamivudiini-TP:n liittämistä ketjuun seuraa ketjun päättäminen.

Lamivudiini-TP ei häiritse solun normaalia deoksinukleotidimetaboliaa. Se estää nisäkkäiden alfa ja beta DNA polymeraasia vain heikosti. Lisäksi lamivudiini-TP vaikuttaa vain vähän nisäkkään solun DNA:n koostumukseen.

Tutkimuksissa, jotka liittyivät lääkeaineen mahdollisiin vaikutuksiin mitokondrion rakenteeseen, DNA:n koostumukseen ja toimintaan, lamivudiini ei ollut merkittävästi toksinen. Sen kyky alentaa mitokondrion DNA-pitoisuutta on hyvin pieni, se ei sitoudu mitokondrion DNA:han pysyvästi eikä se toimi mitokondrion DNA gammapolymeraasin estäjänä.

Kliininen kokemus

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja kompensoitu maksasairaus

Kontrolloiduissa tutkimuksissa vuoden kestänyt lamivudiinihoito vähensi HBV DNA:n replikaatiota merkittävästi [34 - 57 %:lla potilaista määrät alittivat mitattavan tason (Abbott Genostics liuoshybridisaatiotesti, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalisoi ALAT-arvoja (40 - 72 %:lla potilaista), sai aikaan HBeAg-serokonversion (ei HBeAg:tä ja HBV DNA -määrät alle mitattavan tason HBeAb määrittelyksellä [tavanomaisella määritysmenetelmällä] 16 - 18 %:lla potilaista) ja paransi histologista kuvaa (38-52 %:lla potilaista Knodellin histologista aktiviteettia mittaava indeksi laski ≥ 2 pistettä) ja vähensi fibroosin kehittymistä (3 - 17 %:lla potilaista) ja kehittymistä kirroosiksi.

Lamivudiinihoidon jatkaminen vielä kahdella vuodella niillä potilailla, joilla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota kontrolloidun tutkimuksen ensimmäisen vuoden aikana, sai aikaan fibroosin paranemista edelleen. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV, 50 %:lla (41/82) potilaista maksatulehduksessa tapahtui paranemista ja 71 %:lla (40/57) niistä potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä. Fibroosin paranemista tapahtui 63 %:lla (19/30) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja 50 %:lla (22/44) potilaista joilla oli tämä mutantti. Viidellä prosentilla (3/56) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja kolmellatoista prosentilla (11/82) potilaista, joilla oli YMDD-mutanttia, maksatulehdus paheni verrattuna ennen hoitoa vallinneeseen tilanteeseen. Tauti eteni kirroosiksi 6 %:lla (4/69) potilaista, joilla oli YMDD-mutantti, mutta ei yhdelläkään, jolla ei ollut tätä mutanttia.

Aasialaisilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (NUCB3018) HBeAg-serokonversio tapahtui 48 %:lla (28/52) potilaista ja ALAT-arvot normalisoituivat 47 %:lla (15/32) potilaista viiden vuoden hoidon loppuun mennessä. HBeAg-serokonversiota tapahtui enemmän potilailla, joilla oli kohonneet ALAT-arvot; 77 %:lla (20/26) potilaista joilla ALAT-arvo oli ennen hoitoa > 2 x normaaliarvon yläraja, tapahtui serokonversio. Viiden vuoden lopussa kaikkien potilaiden HBV DNA-tasot olivat alle mitattavan tason tai alempia kuin ennen hoitoa.

Yhteenveto tutkimustuloksista YMDD-mutantistatukseen mukaan esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Viiden vuoden hoidon tehokkuus YMDD-statuksen mukaan (aasialainen tutkimus) NUCB3018

	potilaita, % (lkm)	
<i>YMDD-mutantti HBV -status</i>	YMDD ¹	ei-YMDD ¹
<u>HBeAg serokonversio</u>		

- kaikki potilaat	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALAT-lähtöarvo \leq 1 x normaalin yläraja	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALAT-lähtöarvo $>$ 2 x normaalin yläraja ¹	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV DNA ei mitattavissa</u>		
- lähtöarvo ²	5 (2/40)	6 (1/18)
- viikko 260 ³ negatiivisia	8 (2/25)	0
positiivisia $<$ lähtöarvo	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivisia $>$ lähtöarvo	0	0
<u>ALAT-arvon normalisoituminen</u>		
- lähtöarvo normaali	28 (11/40)	33 (6/18)
yli normaalin	73 (29/40)	67 (12/18)
- viikko 260 normaali	46 (13/28)	50 (2/4)
yli normaalin $<$ lähtöarvo	21 (6/28)	0
yli normaalin $>$ lähtöarvo	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Potilaat määriteltiin YMDD-mutanteiksi, jos heillä oli \geq 5 % YMDD-mutantti HBV missä tahansa vuotuisessa mittauksessa 5-vuotiskauden aikana. Potilaat määriteltiin kuuluvaksi ei-YMDD mutantti -ryhmään, jos $>$ 95 % HBV:stä oli villiä kantaa kaikissa vuosittaisissa mittauksissa 5-vuotisen tutkimusjakson aikana

2 Abbott Genostics iuohybridisaatiomääritys (LLOD $<$ 1,6 pg/ml)

3 Chiron Quantiplex määrittely (LLOD 0,7 Meq/ml)

YMDD-statuksen mukaista vertailevaa tietoa oli myös käytettävissä, mutta vain kolmeen vuoteen saakka. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV 46 %:lla (18/39) nekroottis/tulehduksellinen aktiiviteetti oli vähentynyt ja 23 %:lla (9/39) lisääntynyt. Potilailla, joilla ei ollut YMDD-mutanttia 74 %:lla (20/27) oli nekroottis/tulehduksellisen aktiiviteetin vähenemistä ja 7 %:lla (2/27) tapahtui huononemista.

HBeAg-serokonversion jälkeen serologinen vaste ja kliininen remissio ovat yleensä pysyviä lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Relapsi serokonversion jälkeen on kuitenkin mahdollinen. Pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa potilailla, joilla oli tapahtunut serokonversio ja jotka lopettivat lamivudiinihoidon, 39 %:lla potilaista tapahtui virologinen relapsi myöhään. Sen vuoksi HBeAg-serokonversion jälkeen potilaita on ajoittain tutkittava serologisen ja kliinisen vasteen jatkuvuuden varmistamiseksi. Potilaille, joilla serologinen vaste ei säily, on syytä harkita hoidon uudelleenaloittamista joko lamivudiinilla tai jollakin muulla antiviraalilla, jotta HBV saadaan uudelleen kliinisesti hallintaan.

Potilailla, joita seurattiin enintään 16 viikon ajan sen jälkeen, kun he olivat lopettaneet vuoden hoidon, ALAT-arvojen kohoaminen oli yleisempää niillä, jotka olivat saaneet lamivudiinia kuin potilailla, jotka olivat saaneet plaseboa. Taulukossa 2 esitetään hoidon jälkeisten ALAT-arvojen nousu viikkojen 52 ja 68 välillä potilailla, jotka lopettivat lamivudiinin viikon 52 kohdalla ja saman tutkimuksen potilailla, jotka saivat plaseboa koko hoitajakson ajan. Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvot ja niihin liittyvät bilirubiiniarvot nousivat, oli pieni. Osuus oli samanlainen lamivudiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

Taulukko 2: ALAT-arvojen kohoaminen hoidon jälkeen 2 plasebokontrolloidussa aikuistutkimuksessa

Epänormaali arvo	potilaat, joilla kohonnut ALAT/ potilaat, joista havaintoja*	
	Lamivudiini	Plasebo
ALT \geq 2 x lähtöarvo	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq 3 x lähtöarvo†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq 2 x lähtöarvo ja ALATin arvo > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2 x lähtöarvo; ja bilirubiini >2 x normaalin yläraja ja \geq 2 x lähtöarvo	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Kukin potilas voi esiintyä yhdessä tai useammassa ryhmässä.

† Verrattavissa WHO:n luokituksen toksisuusluokkaan 3.

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B-infektio

Alustavat tiedot osoittavat, että lamivudiinin teho potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio on samanlainen kuin potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen hepatiitti B -infektio. 71 %:lla potilaista HBV DNA:n määrä laski alle mitattavan tason, 67 %:lla potilaista ALAT normalisoitui ja 38 %:lla Knodellin histologista aktiivisuutta mittaava indeksi parani vuoden hoidon jälkeen. Kun lamivudiinihoito lopetettiin, suurimmalla osalla potilaista (70 %) virustuotanto alkoi uudestaan.

Tietoa on myös HBeAg-negatiivisilla potilailla tehdystä lamivudiinihoitojatkotutkimuksesta (NUCAB3017). Tässä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen ALAT-arvot normalisoituivat 43 %:lla (30/69) ja HBV DNA -arvot laskivat alle mitattavan tason 47 %:lla (32/68) potilaista ja nekroottistulehduksellista aktiviteettia mittaavat arvot paranivat 37 %:lla (18/49) potilaista. Potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä 64 %:lla (14/22) nekroottistulehduksellinen asteikko parani ja 5 %:lla (1/22) huononi hoitoa edeltäneestä tilanteesta. Potilaista, joilla oli mutanttia, 15 %:lla (4/26) nekroottis/tulehduksellinen arvo parani ja 31 %:lla (8/26) huononi hoitoa edeltäneestä. Yhdelläkään potilaalla kummassakaan ryhmässä tauti ei edennyt kirroosiksi.

YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen yleisyys ja sen vaikutus hoitovasteeseen

Lamivudiinimonoterapia saa aikaan YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen noin 24 %:lla potilaista vuoden hoidon jälkeen. Osuus kasvaa 69 %:iin viiden vuoden hoidon jälkeen. YMDD-mutantin HBV:n kehittymiseen liittyy joillakin potilailla heikentynyt hoitovaste, mitä osoittaa HBV:n DNApitoisuuksien nousu ja ALAT-arvojen kohoaminen aikaisemmista hoidon aikana mitatuista arvoista, hepatiitin pahenemista kuvaavien merkkien ja oireiden kehittyminen ja/tai maksan nekroottis/tulehduksellisten arvojen huononeminen. YMDD-mutantin HBV-riskin vuoksi ei ole asianmukaista jatkaa lamivudiinia monoterapiana potilaille, joilla seerumin HBV DNA:n määrä on mitattavalla tasolla 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin, mitkä tekijät vaikuttavat HBV DNA:n läpilyönteihin, 159 aasialaista HbeAg-positiivista potilasta sai lamivudiinia ja heitä seurattiin keskimäärin melkein 30 kuukautta. Niillä potilailla, joilla oli yli 1 000 HBV DNA -kopiota/ml kuuden kuukauden (24 viikon) lamivudiinihoidon kohdalla oli 63 % todennäköisyys kehittää YMDD-mutantti verrattuna 13 %:iin potilailla, joilla oli alle 1 000 HBV DNA -kopiota/ml 24 viikon lamivudiinihoidon jälkeen (NUCB3009 ja NUCB3018).

Kokemus potilaista, joilla on kompensoitumaton maksasairaus

Plasebokontrolloituja tutkimuksia ei ole katsottu sopiviksi potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus eikä niitä ole tehty. Kontrolloimattomissa tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin ennen maksansiirtoa ja sen aikana, HBV DNA:n määrä saatiin pidetyksi tehokkaasti alhaalla ja ALAT-arvot normalisoituivat. Kun lamivudiinihoitoa jatkettiin maksansiirron jälkeen, siirännäisen HBV-reinfektoitumista tapahtui vähemmän, HBsAg-negatiivisuus lisääntyi ja vuoden hengissäpysymismäärä oli 76 - 100 %.

Kuten olettaa saattaa, samanaikaisen immunosuppression vuoksi YMDD mutantti lisääntyi 52 viikon hoidon jälkeen nopeammin (36 % - 64 %) maksansiirtopotilailla kuin immuunivasteeltaan normaaleilla kroonisesta hepatiitti B:stä kärsivillä potilailla (14 % - 32 %).

Kokemus krooninen hepatiitti B -infektiopotilaista, joilla on pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi
Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 651 potilasta, joilla oli kliinisesti kompensoitunut krooninen hepatiitti B -infektio ja histologisesti varmennettu fibroosi tai kirroosi, lamivudiinihoito (joka kesti keskimäärin 32 kuukautta) vähensi taudin yleistä etenemistä merkittävästi (34/436, 7,8 % lamivudiini ja 38/215, 17,7 % plasebo, $p = 0,001$). Tätä osoittaa niiden potilaiden osuuden merkittävä väheneminen, joilla oli kohonneet Child-Pugh arvot (15/436, 3,4 % ja 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) tai joille kehittyi maksasolukarsinooma (17/436, 3,9 % ja 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$). Lamivudiiniryhmässä tauti eteni enemmän potilailla, joilla oli YMDD-mutanttia HBV DNA:ta (23/209, 11 %) kuin potilailla, joilla ei ollut tätä mutanttia (11/221, 5 %). Tauti eteni kuitenkin vähemmän lamivudiiniryhmän YMDD-potilailla kuin plaseboryhmässä (23/209, 11 % ja 38/214, 18 %). Vahvistettu HBeAg-serokonversio tapahtui 47 %:lla (118/252) lamivudiinia saaneista potilaista. 93 % (320/345) potilaista, jotka saivat lamivudiinia muuttui HBV DNA -negatiivisiksi (VERSANT [versio 1], bDNA-koe, LLOD < 0,7 MEq/ml) tutkimuksen aikana.

Kokemus lapsista ja nuorista

Lamivudiinia annettiin lapsille ja nuorille, joilla oli kompensoitu krooninen hepatiitti B -infektio, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 286 2 - 17-vuotiasta potilasta. Suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli hyvin lievä hepatiitti B. Annosta 3 mg/kg kerran vuorokaudessa (korkeintaan 100 mg vuorokaudessa) annettiin 2 - 11-vuotiaille lapsille ja annosta 100 mg kerran vuorokaudessa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Annoksen oikeellisuus on vielä vahvistettava. HBeAg-serokonversioiden (HBeAg:n ja HBV DNA:n häviäminen HBeAb-määrityksellä) määrissä ei näillä potilailla ollut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboryhmän ja lamivudiiniryhmän välillä (osuudet vuoden kuluttua olivat 13 % (12/95) plasebolla vs 22 % (42/191) lamivudiinilla; $p = 0,057$). HBV:n YMDD-mutanttia esiintyi yhtä paljon kuin aikuisilla, vaihdellen 19 %:sta viikon 52 kohdalla korkeimmillaan 45 %:iin potilailla, joilla hoitoa oli jatkettu keskeytymättä 24 kuukauden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin suolistosta ja oraalisesti annetun lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on normaalisti 80 - 85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (t_{max}) huippupitoisuuteen seerumissa (C_{max}) on noin 1 tunti. Terapeuttisilla annostasoilla, 100 mg kerran vuorokaudessa, C_{max} on noin 1,1 - 1,5 µg/ml ja alimmat arvot 0,015 - 0,020 µg/ml.

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruoan kanssa johtaa pidempään t_{max} -aikaan ja alempaan huippupitoisuuteen (alenee enimmillään 47 %:lla). Lamivudiinin hyötyosuuteen ruoalla ei kuitenkaan ole vaikutusta (AUC:llä mitattuna) ja sen vuoksi lamivudiini voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakautumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu albumiiniin vain rajoitetusti.

On olemassa vähäistä tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivoselkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen ja seerumin lamivudiinipitoisuussuhde 2 - 4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12.

Biotransformaatio

Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metabolisten lääkeaineinteraktioiden todennäköisyys on pieni, mikä johtuu vähäisestä maksametaboliasta (5-10 %) ja vähäisestä sitoutumisesta proteiiniin.

Eliminaatio

Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,3 l/h/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 5-7 tuntia. Pääosa lamivudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan suodattamalla munuaiskeräsistä sekä aktiivisen erityksen kautta (orgaaninen kationikuljetusjärjestelmä). Noin 70 % lamivudiinista erittyy munuaisten kautta.

Erityisryhmät

Tutkimukset potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten toiminnanvajausta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on < 50 ml/min, (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvajausta ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Maksansiirtopotilaista saadut rajoitetut tiedot osoittavat, että heikentyneellä maksan toiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan, mikäli potilaalla ei ole samanaikaisesti munuaisten toiminnanvajausta.

Vanhuspotilaiden lamivudiinin farmakokineettinen profiili viittaa siihen, että tavanomainen ikääntyminen ja siihen liittyvä munuaisten toiminnan heikentyminen vaikuttaa kliinisesti merkittävästi lamivudiinialtistukseen vain niillä potilailla, joilla kreatiinipuhdistuma on < 50 ml/min. (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Kaikkein suurimmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti todennäköisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia. Kliinisissä tutkimuksissa näitä vaikutuksia havaittiin harvoin.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfomakokeessa. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 60-70 kertaa korkeammat kuin ennakoitujen kliinisten plasmapitoisuuksien. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiiviteettiä ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei liittyne genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisuuteen viittaavaa eikä niissä ole todettu vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Lamivudiini aiheuttaa varhaista alkiokuolleisuutta kantaville kaniineille, kun lääkettä annetaan ihmisen terapeuttista altistusta vastaavina annoksina, mutta ei rotille erittäin korkeillakaan systeemisillä altistuksilla.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet lamivudiinilla olevan karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 3cP

Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80
Rautaoksidi, keltainen
Rautaoksidi, punainen

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset:

Valkoiset, läpikuultamattomat PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 28, 30, 84 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia

Purkit:

Valkoiset, läpikuultamattomat HDPE-purkit, joissa valkoinen, läpikuultamaton polyeteeninen lapsiturvallinen kierrekorkki, jossa avaamattomuuden osoittava sinetti.

Pakkauskoot: 60 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/566/001– 28 tablettia

EU/1/09/566/002 – 30 tablettia

EU/1/09/566/003 – 84 tablettia

EU/1/09/566/004 – 100 tablettia

EU/1/09/566/005 – 60 tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakova
Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset:
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/566/001 – 28 tablettia
EU/1/09/566/002 – 30 tablettia
EU/1/09/566/003 – 84 tablettia
EU/1/09/566/004 – 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lamivudine Teva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Sisäpakkaus (läpipainopakkauksen folio)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

TEVA B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Tablettipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tablettipurkki:
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/566/005 – 60 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus (kotelo)
Lamivudine Teva 100 mg

Sisäpakkaus (pullon etiketti):
Jos ulkopakkausta ei ole käytössä
Lamivudine Teva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ulkopakkaus (kotelo)
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

Sisäpakkaus (pullon etiketti):
Jos ulkopakkausta ei ole käytössä
<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus (kotelo)
PC:
SN:
NN:

Sisäpakkaus (pullon etiketti)
<PC:
SN:
NN:>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lamivudine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine Teva -tabletteja
3. Miten Lamivudine Teva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lamivudine Teva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lamivudine Teva on ja mihin sitä käytetään

Lamivudine Tevan vaikuttava aine on lamivudiini.

Lamivudine Tevaa käytetään pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon.

Lamivudine Teva on viruslääke, joka heikentää hepatiitti-B virusta ja se kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin lääkkeisiin.

Hepatiitti B on virus, joka aiheuttaa pitkäaikaisen (kroonisen) maksatulehduksen ja voi johtaa maksavaurioon. Lamivudine Tevaa voidaan käyttää potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, mutta maksa kuitenkin toimii normaalisti (*kompensoitu maksasairaus*).

Lamivudine Teva -hoito voi vähentää kehossasi olevien hepatiitti B-virusten määrää. Tämän pitäisi pienentää maksavauriota ja parantaa maksasi toimintakykyä. Lamivudine Teva -hoito ei vaikuta samalla tavalla kaikkiin potilaisiin. Lääkäri valvoo säännöllisillä verikokeilla, miten hoito tehoaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine Teva -tabletteja

Älä ota Lamivudine Teva -tabletteja

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).

➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut Lamivudine Tevaa tai muita samanlaisia lääkkeitä saavat potilaat ovat alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Sinun on hyvä tietää lisäriskeistä:

- jos sinulla on joskus ollut muunlaisia **maksasairauksia**, kuten hepatiitti C-infektio
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin näistä koskee sinua.** Voit tarvita ylimääräisiä tarkistuskäyntejä, joihin liittyy myös verikokeita, lääkityksesi aikana. **Ks.** lisätietoja riskeistä kohdasta 4.

Älä lopeta Lamivudine Teva -hoitoa ilman lääkärin ohjetta, koska on olemassa mahdollisuus, että maksatulehduksesi pahenisi. Kun lopetat Lamivudine Teva -hoidon, lääkäri jatkaa seurantaasi vähintään neljän kuukauden ajan mahdollisten ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa, että sinulta otetaan verinäytteitä maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta. **Ks.** lisätietoja Lamivudine Tevan ottamisesta kohdasta 3.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Jotkut hepatiitti B -infektion hoitoon lääkkeitä käyttävät potilaat saavat muita tautitiloja, jotka voivat olla vakavia. Sinun on tiedettävä, mitä tärkeitä merkkejä ja oireita on tarkkailtava, kun saat Lamivudine Teva -hoitoa.

- ➔ Lue tieto tämän pakkausselosteen kohdasta 4: 'Muut mahdolliset hepatiitti B-infektion hoidon haittavaikutukset'

Suojaa muita ihmisiä

Hepatiitti B -infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on tämä infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja injektioneuloja). Lamivudine Teva ei estä sinua tartuttamasta hepatiitti B -infektiota muihin. Suojataksesi muita hepatiitti B -tartunnalta:

- **Käytä kondomia**, jos harrastat suuseksiä tai olet sukupuoliyhteydessä.
- **Varo veren välityksellä tapahtuvaa tartuntaa** – esimerkiksi älä käytä samoja neuloja muiden kanssa.

Muut lääkevalmisteet ja Lamivudine Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien luontaislääkkeet ja muut reseptivapaat lääkkeet.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos alat käyttää jotain uutta lääkettä Lamivudine Teva -hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää yhdessä Lamivudine Tevan kanssa:

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV:n** (AIDS-virustartunnan) hoitoon
- emtrisitabiini (käytetään **HIV-infektion tai hepatiitti B -infektion** hoitoon)
- kladriibiini (käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon).

- ➔ **Kerro lääkärille**, jos saat jotain näistä lääkkeistä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** Lamivudine Tevan raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä vaaroista ja hyödyistä.

Älä lopeta Lamivudine Teva -hoitoa ilman lääkärin määräystä.

Imetys

Lamivudine Teva voi erittyä äidinmaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

- ➔ **keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Lamivudine Tevaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lamivudine Teva saattaa aiheuttaa väsymystä, mikä voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

➔ Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin olet varma, ettei tämä koske sinua.

3. Miten Lamivudine Teva –tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pidä jatkuvasti yhteyttä lääkäriin

Lamivudine Teva auttaa pitämään hepatiitti B -infektion hallinnassa. Sinun on jatkettava sen ottamista joka päivä pitämään tautisi hallinnassa ja estämään sen pahenemisen.

➔ **Pidä yhteyttä lääkäriin äläkä lopeta Lamivudine Tevan ottamista** ilman, että lääkäri neuvoo tekemään niin.

Kuinka paljon Lamivudine Tevaa on otettava

Tavanomainen Lamivudine Teva -annos on yksi tabletti (100 mg lamivudiinia) kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuaisten toiminnassa häiriötä. Lamivudiinista on olemassa oraaliliuos potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän annoksen tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua.

Jos saat jo jotain muuta lamivudiinia sisältävää lääkettä HIV-infektion hoitoon, lääkäri jatkaa hoitoasi suuremmalla annoksella (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa), koska Lamivudiini Tevan sisältämä lamivudiiniannos (100 mg) ei ole riittävä HIV-infektion hoitoon. Jos suunnittelet muuttavasi HIV-lääkitystäsi, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Niele tabletit kokonaisina veden kera. Lamivudine Teva voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Jos otat enemmän Lamivudine Teva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Sinulle ei todennäköisesti aiheudu vakavia ongelmia, jos olet vahingossa ottanut liian suuren annoksen lääkettä. Jos olet ottanut liian suuren lääkeannoksen tai vaikkapa lapsi on ottanut lääkettä vahingossa, ota aina yhteyttä lääkäriin, sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen (puh. 09 471 977 Suomessa) riskien arvioimiseksi ja lisäohjeiden saamiseksi.

Jos unohdat ottaa Lamivudine Teva -tabletteja

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Jatka sen jälkeen lääkkeen ottamista kuten ennenkin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta Lamivudine Teva -tablettien ottoa

Älä lopeta Lamivudine Teva -tablettien ottamista keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. On vaara, että hepatiitti-infektiosi pahenee (ks. kohta 2). Kun lopetat Lamivudine Tevan ottamisen, lääkäri seuraa sinua ainakin neljän kuukauden ajan ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa verikokeiden ottamista kohonneiden maksaentsyymiarvojen havaitsemiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla lueteltujen Lamivudine Tevan haittavaikutusten lisäksi myös muita tautitiloja voi ilmaantua hepatiitti B –infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käytön yhteydessä.

➔ On tärkeää, että luet otsikon 'Muut mahdolliset hepatiitti B-infektion hoidon haittavaikutukset' alla olevan tiedon.

Lamivudiinilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävä tunne kurkussa, päänsärky, mahavaivat ja -kivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, maksaentsyymiarvojen ja lihasten tuottamien entsyymien määrän nousu (ks. *alla*).

Allerginen reaktio

Nämä ovat harvinaisia (voi esiintyä 1 potilaalla tuhannesta). Oireita ovat:

- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- nielemis- tai hengitysvaikeudet

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat näitä oireita. Lopeta Lamivudine Tevan käyttö.**

Haittavaikutukset, joita Lamivudine Tevan katsotaan aiheuttavan:

Hyvin yleinen haittavaikutus (näitä voi olla useammalla kuin yhdellä kymmenestä), jotka voivat näkyä verikokeissa:

- joidenkin maksaentsyymien (*transaminaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki maksatulehduksesta tai maksavaurioista.

Yleinen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä):

- krampit ja lihaskivut
- koholla oleva ihottuma tai paukamet missä tahansa keholla

Yleinen haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinifosfokinaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki kudolvaurioista.

Muita haittavaikutuksia

Muita haittavaikutuksia on ollut hyvin pienellä määrällä potilaista, mutta niiden tarkkaa esiintyvyyttä ei tiedetä.

- lihaskudoksen vauriot
- maksasairauden merkittävä paheneminen Lamivudine Teva -hoidon lopettamisen jälkeen tai hoidon aikana, jos hepatiitti B -virus tulee resistentiksi Lamivudine Tevalle. Tämä tila voi joillakin potilailla johtaa kuolemaan.
- maitohappoasidoosi (ks. seuraava kohta 'Muut mahdolliset hepatiitti B-infektion hoidon haittavaikutukset')

Haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*).

Jos saat haittavaikutuksia

➔ **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa.

Muut mahdolliset hepatiitti B-infektion hoidon haittavaikutukset

Lamivudine Teva ja muut vastaavat lääkkeet (NRTIt), voivat aiheuttaa muita tautitiloja hepatiitti B –infektion hoidon yhteydessä.

Maitohappoasidoosi on harvinainen mutta vakava haittavaikutus

Joillekin Lamivudine Tevaa tai muita sen kaltaisia lääkkeitä (NRTI-lääkkeet) saaville henkilöille voi kehittyä maitohappoasidoosiksi kutsuttu tila ja siihen liittyen maksa voi suurentua.

Maitohappoasidoosissa kehoon kertyy maitohappoa. Tämä on harvinaista; jos sitä tapahtuu, se tapahtuu yleensä muutaman hoitokuukauden jälkeen. Se voi olla hengenvaarallista ja aiheuttaa sisäelinten toiminnan pettämisen.

Maitohappoasidoosi kehittyy todennäköisemmin henkilöille, joilla on maksasairaus tai jotka ovat hyvin ylipainoisia, erityisesti naisille.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- **syvä, nopea, raskas hengitys**
- **uneliaisuus**
- **raajojen tunnottomuus tai heikkous**
- **huonovointisuus, oksentelu**
- **mahakivut.**

Lääkäri seuraa tilaasi hoidon aikana maitohappoasidoosin oireiden havaitsemiseksi. Jos sinulla on jokin yllä luetelluista oireista tai muita sinua huolestuttavia oireita:

→ **Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lamivudine Teva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Lamivudine Teva -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia tablettien ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lamivudine Teva sisältää

- Vaikuttava aine on lamivudiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat:
Tablettien ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, polysorbaatti 80, keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Oranssi, kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti – kaiverrus “L100” toisella puolella. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lamivudine Teva on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, joissa on 28, 30, 84 tai 100 tablettia, tai HDPE-purkkeihin, joissa on 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

TEVA BV
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43(0)1 970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.