

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter

Ljusgrå, rombformad bikonvex filmdragerad tablett, ca 14,5 mm lång och 7,0 mm bred, med ”L 150” och en brytskåra ingraverat på ena sidan och med en brytskåra på den andra.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter

Grå, rombformad bikonvex filmdragerad tablett, ca 18,0 mm lång och 8,0 mm bred, med ”L 300” och ingraverat på ena sidan och slät på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lamivudine Teva Pharma B.V. är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling av infektioner orsakade av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna och barn.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras endast av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Lamivudin finns också tillgänglig som oral lösning för barn över 3 månaders ålder som väger mindre än 14 kg eller för patienter som inte kan svälja tabletter (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg)

Den rekommenderade dosen av lamivudin är 300 mg om dagen. Detta kan administreras som antingen 150 mg två gånger om dagen eller 300 mg en gång om dagen (se avsnitt 4.4). 300 mg-tabletten är endast lämplig för dosering en gång per dag.

Barn (som väger mindre än 25 kg)

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Lamivudine Teva Pharma B.V. tabletter.

*Barn som väger  $\geq 20$  kg till  $< 25$  kg:* Den rekommenderade doseringen är 225 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (hälften av en 150 mg tablett) på morgonen och 150 mg (en hel 150 mg tablett) på kvällen, eller som 225 mg (en och en halv 150 mg tablett) en gång dagligen.

*Barn som väger 14 till  $\leq 20$  kg:* Den rekommenderade dosen är 150 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (hälften av en 150 mg tablett) två gånger dagligen, eller 150 mg (en hel 150 mg tablett) en gång dagligen.

*Barn från 3 månaders ålder:* Eftersom en exakt dosering inte kan uppnås med formuleringen 300 mg tabletter utan brytskåra i denna patientgrupp, rekommenderas att formuleringen Lamivudin Teva B.V. 150 mg tabletter med brytskåra används och att de motsvarande rekommenderade doseringsanvisningarna följs.

*Barn under 3 månader:* Tillgängliga data är för begränsade för att specifika doseringsrekommendationer ska kunna ges (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

### Speciella patientgrupper

*Äldre:* För närvarande saknas data. Särskild försiktighet rekommenderas emellertid för denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som försämrad njurfunktion och förändring av hematologiska parametrar.

*Nedsatt njurfunktion:* Plasmakoncentrationerna av lamivudin ökar vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Vid kreatininclearance under 30 ml/min justeras dosen genom att ge lamivudin oral lösning (se tabeller).

*Doseringsrekommendationer – Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg:*

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Första doseringen</b>	<b>Fortsatt dosering</b>
$\geq 50$	300 mg eller 150 mg	300 mg en gång dagligen  150 mg två gånger dagligen
30 till $< 50$	150 mg	150 mg en gång dagligen
$< 30$	Eftersom lägre doser än 150 mg erfordras rekommenderas oral lösning	
15 till $< 30$	150 mg	100 mg en gång dagligen
5 till $< 15$	150 mg	50 mg en gång dagligen
$\leq 5$	50 mg	25 mg en gång dagligen

Data från lamivudinbehandling av barn med nedsatt njurfunktion saknas. Baserat på antagandet att kreatininclearance och lamivudinclearance är korrelerat på samma sätt hos barn och vuxna rekommenderas att doseringen till barn med nedsatt njurfunktion reduceras i förhållande till deras kreatininclearance på samma sätt som för vuxna. En 10 mg/ml oral lösning kan vara den lämpligaste formuleringen för att uppnå rekommenderad underhållsdos hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

Doseringsrekommendationer - Barn som är minst 3 månader och väger mindre än 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	8 mg/kg eller 4 mg/kg	8 mg/kg en gång dagligen 4 mg/kg två gånger dagligen
30 till <50	4 mg/kg	4 mg/kg en gång dagligen
15 till <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg en gång dagligen
5 till <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg en gång dagligen
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg en gång dagligen

*Nedsatt leverfunktion:* Data från patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion har visat att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Baserat på detta, är dosjustering inte nödvändig hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion, om inte patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion.

#### Administreringssätt

Lamivudin Teva Pharma B.V. kan ges med eller utan mat.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas.

För patienter som inte kan svälja tabletter kan tabletterna alternativt krossas och tillsättas i en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Lamivudine Teva Pharma B.V. rekommenderas inte som monoterapi.

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion, är lamivudins halveringstid i plasma ökad, på grund av minskad clearance. Därför bör dosen justeras (se avsnitt 4.2).

*Trippel nukleosid-terapi:* Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt under behandlingen när lamivudin kombinerats med tenofovir-disoproxilfumarat och abakavir, liksom även med tenofovir-disoproxilfumarat och didanosine, vid behandling en gång om dagen.

*Opportunistiska infektioner:* Patienter som erhåller Lamivudine Teva Pharma B.V. eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet fortsatt ska kontrolleras noggrant av läkare med erfarenhet av behandling av hivinfektion.

*Pankreatit:* Ett fåtal fall av pankreatit har rapporterats. Det är emellertid inte säkerställt om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Lamivudine Teva Pharma B.V. ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden som talar för pankreatit.

*Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero:* Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för

nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

*Vikt och metabola parametrar:* Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

*Leversjukdom:* Om lamivudin används samtidigt för behandling av hiv och HBV, finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för lamivudine 100 mg.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel. Om behandlingen med Lamivudine Teva Pharma B.V. avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B-virus rekommenderas att laboratorieprover tas periodiskt på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumé för lamivudine 100 mg).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

*Pediatrisk population:* I en studie på barn (se avsnitt 5.1 ARROW-studien), rapporterades en lägre frekvens av virologisk suppression och en högre grad av virologisk resistens hos barn som fick en oral lösning av lamivudin jämfört med de som fick tablettformuleringen. När det är möjligt ska tablettformuleringen av lamivudin företrädesvis användas hos barn.

*Osteonekros:* Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

*Läkemedelsinteraktioner:* Lamivudine Teva Pharma B.V. ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller läkemedel som innehåller emtricitabin (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har bara utförts på vuxna.

Sannolikheten för metaboliska interaktioner är liten på grund av begränsad metabolism och bindning till plasmaproteiner samt nästan fullständig renal utsöndring.

Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (trimisulfa) 160 mg/800 mg ger en 40 %-ig ökning av lamivudins plasmanivåer på grund av trimetoprimkomponenten; sulfametoxazol interagerar inte. Emellertid behövs ingen dosjustering av lamivudin såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Lamivudin har ingen effekt på trimetoprims eller sulfametoxazols farmakokinetik. När samtidig administrering är indicerad bör patienten kontrolleras noggrant kliniskt. Samtidig administrering av Lamivudine Teva Pharma B.V. och höga doser trimisulfa för behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.

Risken för interaktioner bör beaktas vid samtidig administrering med andra läkemedel, särskilt om eliminationen huvudsakligen sker via njurarna genom aktiv renal sekretion särskilt via katjontransportsystemet (organic cationic transport system), t ex trimetoprim. Andra läkemedel (t ex ranitidin, cimetidin) elimineras endast delvis via denna mekanism och har inte visats interagera med lamivudin. Nukleosidanalogenerna (t ex didanosin) som zidovudin, elimineras inte via denna mekanism och interagerar sannolikt inte med lamivudin.

En måttlig ökning av  $C_{max}$  (28 %) observerades för zidovudine när den administrerades med lamivudin, dock ökas inte totalexponeringen (AUC) signifikant. Zidovudin har ingen effekt på lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2)

På grund av likheter ska Lamivudine Teva Pharma B.V. inte användas samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Dessutom ska Lamivudine Teva Pharma B.V. inte tas samtidigt med något annat läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Lamivudin-metabolism involverar inte CYP3A, vilket gör interaktioner med läkemedel som metaboliseras i detta system (t ex PIs) osannolika.

Samtidig administrering av sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enda 300 mg dos av lamivudin oral lösning resulterade i dosberoende minskningar på 14 %, 32 % och 36 % i lamivudinexponering ( $AUC_{\infty}$ ) och 28 %, 52 % och 55 % i  $C_{max}$  för lamivudin hos vuxna. Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Lamivudine Teva Pharma B.V. och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (t.ex. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följaktigt minskning av risk för hivöverföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råttor (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placentan hos människa.

Data från mer än 1000 exponeringar under första trimestern och från mer än 1000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och foster/neonatala effekter. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan användas under graviditet om kliniskt motiverat. Risken för missbildning hos människa är osannolik baserat på dessa data.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med lamivudin och därefter blir gravida bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättningen av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion: Nukleosid- och nukleotidanaloger har in vitro och in vivo visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger in utero och/eller efter födseln (se avsnitt 4.4).

### Amning

Efter oral administrering utsöndrades lamivudin i bröstmjölk i liknande koncentrationer som de som ses i serum. Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (mindre än 4 % av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader. Hivinfekterade kvinnor rekommenderas att inte under några omständigheter amma, för att undvika överföring av hivsmitta. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

### Fertilitet

Djurstudier visar att lamivudin inte har några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

## 4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling av hiv med lamivudin.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

*Mindre vanliga:* Neutropeni och anemi (båda i enstaka fall av grav typ), trombocytopeni.

*Mycket sällsynta:* Aplasi av röda blodkroppar.

Metabolism och nutrition

*Mycket sällsynta:* Laktacidosis.

Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* Huvudvärk, sömnlöshet.

*Mycket sällsynta:* Perifer neuropati (eller parestesi).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Vanliga:* Hosta, symtom från näsan.

Magtarmkanalen

*Vanliga:* Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.

*Sällsynta:* Pankreatit, stegringar av amylas i serum.

Lever och gallvägar

*Mindre vanliga:* Övergående stegringar av leverenzymmer (ASAT, ALAT).

*Sällsynta:* Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

*Vanliga:* Utslag, alopeci.

*Sällsynta:* Angioödem.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Vanliga:* Artralgi, muskelproblem.

*Sällsynta:* Rabdomyolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

1206 hiv-infekterade pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatrika patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Lamivudin i mycket höga doser har i akuta djurstudier inte visat någon organtoxicitet. Begränsad information finns tillgänglig över konsekvenserna av överdosering hos människa. Inga dödsfall har



inträffat och alla patienterna har tillfrisknat. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter överdosering.

Om överdosering inträffar ska patienten noggrant övervakas och symtomatisk terapi ges vid behov. Eftersom lamivudin är dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanalogue, ATC-kod: J05AF05

#### Verkningsmekanism

Lamivudin är en nukleosidanalogue som har effekt mot hiv och hepatit B-virus (HBV). Det metaboliseras intracellulärt till sin aktiva form, lamivudin 5'-trifosfat (TP). Dess huvudsakliga verkningsmekanism är som kedjeterminator vid viralt omvänt transkription. Trifosfaten är selektiv hämmare av hiv-1- och hiv-2-replikation *in vitro* och det är också aktivt mot zidovudinresistenta kliniska isolat av hiv. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin, nevirapin och zidovudin).

#### Resistens

Hiv-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V-aminosyreförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av viralt omvänt transkriptas (RT). Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos hiv-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudin-resistenta virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

*In vitro*-data antyder att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför ska behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent hiv-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudin-resistent hiv-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocyt-makrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat hiv-1-virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point"-data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Kliniska studier visar att lamivudin tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling.

Lamivudin har i stor utsträckning använts som komponenter i antiretroviral kombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass (NRTIs) eller olika terapiklasser (PIs, icke-NRTIs).

Belägg från kliniska prövningar på barn som fått lamivudin med andra antiretrovirala läkemedel (abakavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin) har visat att resistensprofilen som observerats hos barn är jämförbar med den som observerats hos vuxna, beträffande upptäckta genotypiska substitutioner och den relativa frekvensen av dem.

Barn som i kliniska prövningar fått lamivudin oral lösning samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel i form av oral lösning utvecklade oftare virusresistens än barn som fått tabletter (se beskrivningen av klinisk erfarenhet av den pediatrika populationen (ARROW-studien) samt avsnitt 5.2).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos patienter som ej tidigare behandlats med antiretroviral terapi, liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationer.

Förhållandet mellan hiv känslighet *in vitro* för lamivudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg om dagen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för lamivudin 100 mg). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin om dagen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.

*Dosering en gång om dagen (300 mg en gång om dagen):* En klinisk studie har visat att lamivudin doserat en gång om dagen har likvärdig effekt som dosering två gånger om dagen. Dessa resultat uppnåddes i en population som tidigare ej behandlats med antiretroviral terapi och som främst bestod av asymptomatiske hivinfekterade patienter (CDC stadium A).

*Pediatrik population:* En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av hiv-infekterade pediatrika patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av hiv-infektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades 669 lämpliga patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

**Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen (observerad analys).**

	<b>Två gånger dagligen</b> N (%)	<b>En gång dagligen</b> N (%)
<b>Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % till +1,9 %), p=0,16	
<b>Vecka 48</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % till +5,2 %), p=0,65	
<b>Vecka 96</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % till +4,7 %), p=0,52	

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma hiv-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämda non-inferiority marginalen på -12 %, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

Vid tidpunkten för randomiseringen till en daglig dos eller två dagliga doser (vecka 0) hade de patienter som fått tablettformuleringen en högre frekvens av virusmängdsuppression jämfört med de som fått någon form av oral lösning vid något tillfälle. Dessa skillnader observerades i varje studerad åldersgrupp. Skillnaderna i suppressionsgrad mellan tabletter och lösning kvarstod till och med vecka 96 för doseringen en dos dagligen.

#### **Andelen försökspersoner i ARROW-studien, randomiserade till en daglig dos eller två dagliga doser av abakavir + lamivudin, med plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: Subgruppsanalys per formulering**

	Två dagliga doser Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)	En daglig dos Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)
<b>Vecka 0 (efter 36 veckors behandling)</b>		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	14/26 (54)	15/30 (50)
Alla behandlingar med tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
<b>Vecka 96</b>		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	13/26 (50)	17/30 (57)
Alla behandlingar med tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiska resistensanalyser gjordes på fall med plasma HIV-1 RNA >1000 kopior/ml. Fler fall av resistens upptäcktes hos patienter som hade fått lamivudin oral lösning i kombination med andra antiretrovirala orala lösningar jämfört med de som fick motsvarande doser i form av tabletter. Detta överensstämmer med den lägre graden av antiviral suppression som observerats hos dessa patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Lamivudin absorberas väl från magtarmkanalen och biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt 80-85 %. Efter oral administrering uppnås maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) efter i genomsnitt ca en timme ( $t_{max}$ ). Baserat på data hämtat från en studie på friska frivilliga, är medelvärdet (CV) för steady-state  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för lamivudin i plasma efter en terapeutisk dos på 150 mg två gånger om dagen 1,2 µg/ml (24 %) respektive 0,09 µg/ml (27 %). Medelvärdet (CV) av AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 4,7 µg h/ml (18 %). Vid en terapeutisk dos på 300 mg en gång om dagen är medelvärdet för  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  och 24-timmars AUC 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) respektive 8,9 µg h/ml (21 %).

150 mg-tabletten är bioekvivalent och proportionell i förhållande till dos med 300 mg-tabletten med hänsyn till  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  och  $t_{max}$ . Administrering av lamivudin tabletter är bioekvivalent med administrering av lamivudin oral lösning med avseende på  $AUC_{\infty}$  och  $C_{max}$  hos vuxna. Skillnader i absorption har setts mellan vuxna och pediatrika patientgrupper (se speciella patientgrupper).

Samtidigt födointag med lamivudin resulterar i fördröjd  $t_{max}$  och sänkt  $C_{max}$  (minskat med 47 %). Dock påverkas inte mängden absorberat lamivudin (baserat på AUC).

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100 % av tabletten) omedelbart.

Kombinationsbehandling med zidovudin ökar mängden zidovudin i plasma med 13 % och  $C_{max}$  ökar med 28 %. Detta anses inte ha någon betydelse för patientens säkerhet och därför behövs ingen dosjustering.

### Distribution

Intravenösa studier har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg. Den observerade halveringstiden är 5 till 7 timmar. Total clearance av lamivudin är i genomsnitt ca 0,32 l/h/kg, och sker huvudsakligen renalt (>70 %) via det organiska katjontransportsystemet.

Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<16 %-36 % bindning till serumalbumin *in vitro*).

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan (CSF). Genomsnittlig kvot av CSF/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12. Den verkliga omfattningen av passagen till CNS för lamivudin är okänd liksom dess kliniska betydelse.

### Metabolism

Den aktiva formen av lamivudin, intracellulärt lamivudintrifosfat, har en förlängd terminal halveringstid i cellen (16 till 19 timmar) jämfört med lamivudins halveringstid i plasma (5 till 7 timmar). Hos 60 vuxna friska frivilliga har lamivudin, 300 mg en gång om dagen visats vara ekvivalent vid steady-state med lamivudin 150 mg två gånger om dagen, vad gäller  $AUC_{24}$  och  $C_{max}$  för intracellulära trifosfater.

Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten beroende på begränsad levermetabolism (5-10 %) och låg grad av bindning till plasmaproteiner.

### Eliminering

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrade njurfunktion. Rekommenderade doser för patienter med kreatin-clearance lägre än 50 ml/min framgår av doseringavsnittet (se avsnitt 4.2).

En interaktion med trimetoprin, ett innehållsämne i trimsulfa orsakar en 40 %-ig ökning av lamivudinoxponering vid terapeutiska doser. Dosjustering är inte nödvändig om inte patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.2 och 4.5). Administrering av trimsulfa tillsammans med lamivudin till patienter med nedsatt njurfunktion bör ske först efter noggrant övervägande.

### Speciella patientgrupper

**Barn:** Den absoluta biotillgängligheten av lamivudin (cirka 58-66 %) var lägre hos barn under 12 år. Hos barn uppvisade administrering av tabletter som givits samtidigt med andra antiretrovirala tabletter ett högre AUC<sub>∞</sub> och C<sub>max</sub> för lamivudin i plasma än oral lösning som givits samtidigt med andra antiretrovirala orala lösningar. Barn som får lamivudin oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en exponering av lamivudin i plasma inom samma intervall som observerats hos vuxna. Barn som får lamivudin orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en högre exponering av lamivudin i plasma än barn som får oral lösning, eftersom högre doser, i mg/kg, administreras med tabletten samt beroende på att tabletten har högre biotillgänglighet (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiska studier genomförda på barn med både oral lösning och tabletter har visat att dosering en gång dagligen ger ett likvärdigt AUC<sub>0-24</sub> som dosering två gånger dagligen, när samma dagliga totaldos används.

Farmakokinetiska data är begränsade för patienter yngre än 3 månader. Hos en vecka gamla spädbarn, var lamivudin-clearance efter oralt intag reducerat jämfört med äldre pediatrikas patienter, vilket troligen beror på outvecklad njurfunktion och varierande absorption. För att åstadkomma likartad exponering som hos vuxna och barn, är därför en lämplig dos 4 mg/kg/dag till spädbarn. Skattningar av den glomerulär filtrationen, tyder på att en lämplig dos till barn från 6 veckors ålder skulle kunna vara 8 mg/kg/dag för att uppnå en likartad exponering som hos vuxna.

Farmakokinetiska data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn under 12 år. Data visas i tabellen nedan:

### **Sammanfattning av lamivudin AUC (0-24) (µg.h/ml) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier**

Studie	Åldersgrupp	Lamivudin 8 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95 % KI)	Lamivudin 4 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95 % KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gånger dagligen GLS mean ratio (90 % KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 12 år (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 till 12 år (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 till 36 månader (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95 % KI) för lamivudin i plasma 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 9,24 (4,66, 18,3) g.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

*Graviditet:* Lamivudins farmakokinetik i senare delen av graviditeten var likartad den hos icke-gravida kvinnor efter peroral administrering.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Administrering av höga doser lamivudin i toxicitetsstudier i djur, gav inte upphov till någon omfattande organtoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna, fann man vissa tecken på påverkan på lever- och njurfunktion och i vissa fall dessutom minskad levervikt. De observerade kliniskt relevanta effekterna var en reduktion av antalet röda blodkroppar och neutropeni.

Lamivudin var inte mutagent i bakterietester men liksom många nukleosidanaloger visar de aktivitet i däggdjurstester *in vitro* såsom muslymfomtestet. Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav upp till 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de kliniska plasmanivåerna. Eftersom den mutagena aktiviteten av lamivudin *in vitro* inte kunnat konfirmeras i *in vivo* försök, bedöms det inte föreligga någon risk för genotoxicitet hos patienter som är under behandling.

En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalog-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos de som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Resultat från långtidsstudier på råttor och möss påvisade ingen karcinogenicitet som har relevans för människa.

En fertilitetsstudie på råttor påvisade att lamivudin inte hade någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### ***Tablettkärna***

Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)  
Magnesiumstearat

#### ***Filmdragering***

Hypromellos 3cP  
Hypromellos 6cP  
Titandioxid  
Makrogol 400  
Polysorbat 80  
Gul järnoxid  
Svart järnoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliester

Vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-aluminiumbliester

Förpackningsstorlekar på 20, 30, 60, 80, 90, 100 och 500 filmdragerade tabletter.

Tablettburk

Vita, ogenomskinliga HDPE-tablettburkar med ogenomskinliga barnskyddande skruvlock i polyeten med induktionsförsegling

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter: 50 ml tablettburk med 60 filmdragerade tabletter.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter: 60 ml tablettburk med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nederländerna

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter

EU/1/09/596/001	20 tabletter (blister)
EU/1/09/596/002	30 tabletter (blister)
EU/1/09/596/003	60 tabletter (blister)
EU/1/09/596/004	90 tabletter (blister)
EU/1/09/596/005	100 tabletter (blister)
EU/1/09/596/006	500 tabletter (blister)
EU/1/09/596/007	60 tabletter (flaska)
EU/1/09/596/015	80 tabletter (blister)

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter

EU/1/09/596/008	20 tabletter (blister)
EU/1/09/596/009	30 tabletter (blister)
EU/1/09/596/010	60 tabletter (blister)
EU/1/09/596/011	90 tabletter (blister)
EU/1/09/596/012	100 tabletter (blister)
EU/1/09/596/013	500 tabletter (blister)
EU/1/09/596/014	30 tabletter (flaska)
EU/1/09/596/016	80 tabletter (blister)

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 december 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 11 september 2014

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Storbritannien

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG – LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 150 MG FILMDRAGERADE  
TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
80 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
500 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/596/001  
EU/1/09/596/002  
EU/1/09/596/003  
EU/1/09/596/004  
EU/1/09/596/005  
EU/1/09/596/006  
EU/1/09/596/015

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Innerförpackning (blisterfolie)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

TEVA B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**Tablettburk – Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**



Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/596/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 300 MG FILMDRAGERADE  
TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
80 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
500 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/596/008  
EU/1/09/596/009  
EU/1/09/596/010  
EU/1/09/596/011  
EU/1/09/596/012  
EU/1/09/596/013  
EU/1/09/596/016

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Innerförpackning (blisterfolie)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

TEVA B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Tablettburk – Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/596/014

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdragerade tabletter** lamivudin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lamivudine Teva Pharma B.V. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Hur du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lamivudine Teva Pharma B.V. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lamivudine Teva Pharma B.V. är och vad det används för**

**Lamivudine Teva Pharma B.V. används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.**

Den aktiva substansen i Lamivudine Teva Pharma B.V. är lamivudin. Lamivudine Teva Pharma B.V. tillhör en grupp antiretrovirala mediciner som kallas nukleosidanalogue omvänd transkriptashämmare (engelsk terminologi: Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI).

Lamivudine Teva Pharma B.V. botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet hivpartiklar i kroppen och bibehåller antalet på en låg nivå. Lamivudine Teva Pharma B.V. ökar även antalet CD4-celler i blodet. Dessa celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Lamivudine Teva Pharma B.V. på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera effekterna av din behandling.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Ta inte Lamivudine Teva Pharma B.V.**

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Kontrollera med din läkare** om du tror att detta gäller dig.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

En del patienter som tar Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:



- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Lamivudine Teva Pharma B.V. utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- **om du eller ditt barn har någon njursjukdom**, kan dosen behöva ändras.

**Tala med din läkare om något av detta gäller dig.** Du kan behöva extra kontroller, inklusive blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information.**

### **Var uppmärksam på viktiga symtom**

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

**Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

### **Skydda andra människor**

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling.

Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

### **Andra läkemedel och Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel**, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

### **Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Lamivudine Teva Pharma B.V.:**

- läkemedel (vanligen vätskor) innehållande sorbitol och andra sockeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol och maltitol), om de tas regelbundet
- andra läkemedel som innehåller lamivudin (som används för behandling av **hivinfektion** eller **hepatit B-infektion**)
- emtricitabin (som används för behandling av **hivinfektion**)
- höga doser av **co-trimoxazol**, ett antibiotikum
- kladribin (används för att behandla hårcellsleukemi)

**Tala om för din läkare** om du behandlas med något av dessa läkemedel.

### **Graviditet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare om riskerna och fördelarna med att ta Lamivudine Teva Pharma B.V. under din graviditet.

Lamivudine Teva Pharma B.V. och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet. Om du har tagit Lamivudine Teva Pharma B.V. under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet större än risken för biverkningar.

### **Amning**

**Kvinnor som är hivpositiva får inte amma** eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Lamivudine Teva Pharma B.V. kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att amma: **Tala med din läkare omgående.**

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Lamivudine Teva Pharma B.V. påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **3. Hur du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.** Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj Lamivudine Teva Pharma B.V.-tabletterna tillsammans med vatten. Tabletterna kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tabletterna hela kan du krossa och blanda dem med en liten mängd mat eller dryck och ta hela dosen omedelbart.

#### **Håll regelbunden kontakt med din läkare**

Lamivudine Teva Pharma B.V. hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

**Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Lamivudine Teva Pharma B.V.** utan läkarens inrådan.

#### **Hur mycket du ska ta**

##### **Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg**

Den vanliga dosen av Lamivudine Teva Pharma B.V. är 300 mg dagligen. Detta kan antingen tas som en 150 mg tablett två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller som två 150 mg tabletter en gång dagligen enligt läkarens ordination.

##### **Barn som väger minst 20 kg och mindre än 25 kg**

Den vanliga dosen av Lamivudine Teva Pharma B.V. är 225 mg dagligen. Detta kan antingen tas som 75 mg (en halv 150 mg tablett) på morgonen och 150 mg (en hel 150 mg tablett) på kvällen, eller som 225 mg (en och en halv 150 mg tablett) en gång dagligen enligt läkarens ordination.

##### **Barn som väger minst 14 kg och mindre än 21 kg**

Den vanliga dosen av Lamivudine Teva Pharma B.V. är 150 mg dagligen. Detta kan antingen ges som 75 mg (en halv 150 mg tablett) två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller som 150 mg (en 150 mg tablett) en gång dagligen enligt läkarens ordination.

En oral lösning av Lamivudine Teva Pharma B.V. finns också tillgänglig för behandling av barn äldre än 3 månader eller för personer som behöver en lägre dos än normalt eller som inte kan ta tabletter.

**Om du eller ditt barn har någon njursjukdom** kan dosen ändras.

**Tala med din läkare** om detta gäller för dig eller ditt barn.

##### **Om du har tagit för stor mängd av Lamivudine Teva Pharma B.V.**

Om du av misstag fått i dig för stor dos Lamivudine Teva Pharma B.V. är det osannolikt att detta ger några allvarliga problem. Om du tagit för stor dos, bör du dock kontakta din läkare, apotekspersonal eller akutmottagningen på något sjukhus för ytterligare råd.

##### **Om du har glömt att ta Lamivudine Teva Pharma B.V.**

Om du har glömt att ta en dos Lamivudine Teva Pharma B.V., tag den missade dosen så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Lamivudine Teva Pharma B.V. eller av andra mediciner som du samtidigt tar för hivsjukdomen. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

**Liksom biverkningarna som nämns nedan för Lamivudine Teva Pharma B.V.** kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”

##### Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- buksmärta
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- muskelsmärta och obehag
- ledsmärta
- sömnsvårigheter (*insomnia*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

##### Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov är:

- en minskning i antalet celler som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- stegring av leverenzymnivåer.

##### Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg vilket kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstorad lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*).

En sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas.

### **Mycket sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i armar, ben, händer eller fötter.

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*ren erythrocytopeni*).

### **Om du får biverkningar**

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

### **Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv**

Kombinationsbehandling som Lamivudine Teva Pharma B.V. kan göra att andra tillstånd utvecklas under hiv-behandlingen.

### **Gamla infektioner kan blossa upp**

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.:

**Tala med din läkare omgående.** Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

### **Du kan få problem med skelettet**

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas osteonekros. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

### **Kännetecknen på osteonekros innefattar:**

- **stelhet i lederna**
- **värk och smärtor** (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- **rörelsesvårighet.**

Om du märker något av dessa symtom: **Berätta för din läkare.**

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Lamivudine Teva Pharma B.V. ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller kartongen och blistret efter ”Utg. dat.” / ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är lamivudin. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat  
Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, polysorbat 80, gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Ljusgrå, rombformad, bikonvex, filmdragerad tablett med ”L 150” och en brytskåra ingraverat på ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan.

Lamivudine Teva Pharma B.V. finns tillgängligt som aluminiumblister innehållande 20, 30, 60, 80, 90, 100 och 500 tabletter eller HDPE-tablettburkar innehållande 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

### **Tillverkare**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Storbritannien

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy

Finnland

Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdragerade tabletter** lamivudin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lamivudine Teva Pharma B.V. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Hur du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lamivudine Teva Pharma B.V. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lamivudine Teva Pharma B.V. är och vad det används för**

**Lamivudine Teva Pharma B.V. används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.**

Den aktiva substansen i Lamivudine Teva Pharma B.V. är lamivudin. Lamivudine Teva Pharma B.V. tillhör en grupp antiretrovirala mediciner som kallas nukleosidanalogue omvänd transkriptashämmare (engelsk terminologi: Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI).

Lamivudine Teva Pharma B.V. botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet hivpartiklar i kroppen och bibehåller antalet på en låg nivå. Lamivudine Teva Pharma B.V. ökar även antalet CD4-celler i blodet. Dessa celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Lamivudine Teva Pharma B.V. på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera effekterna av din behandling.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Ta inte Lamivudine Teva Pharma B.V.**

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Kontrollera med din läkare** om du tror att detta gäller dig.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

En del patienter som tar Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:



- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Lamivudine Teva Pharma B.V. utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- **om du eller ditt barn har någon njursjukdom**, kan dosen behöva ändras.

**Tala med din läkare om något av detta gäller dig.** Du kan behöva extra kontroller, inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information.**

### **Var uppmärksam på viktiga symtom**

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

**Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

### **Skydda andra människor**

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hivsmitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling.

Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

### **Andra läkemedel och Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel**, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

### **Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Lamivudine Teva Pharma B.V.:**

- läkemedel (vanligen vätskor) innehållande sorbitol och andra sockeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol och maltitol), om de tas regelbundet
- andra läkemedel som innehåller lamivudin (som används för behandling av **hivinfektion** eller **hepatit B-infektion**)
- emtricitabin (som används för behandling av **hivinfektion**)
- höga doser av **co-trimoxazol**, ett antibiotikum
- kladribin (används för att behandla hårcellsleukemi)

**Tala om för din läkare** om du behandlas med något av dessa läkemedel.

### **Graviditet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare om riskerna och fördelarna med att ta Lamivudine Teva Pharma B.V. under din graviditet.

Lamivudine Teva Pharma B.V. och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det födda barnet. Om du har tagit Lamivudine Teva Pharma B.V. under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet större än risken för biverkningar.

### **Amning**

**Kvinnor som är hivpositiva får inte amma** eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Lamivudine Teva Pharma B.V. kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att amma: **Tala med din läkare omgående.**

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Lamivudine Teva Pharma B.V. påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **3. Hur du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.**

**Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.** Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj tablettens tillsammans med vatten. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tablettarna hela kan du krossa och blanda dem med en liten mängd mat eller dryck och ta hela dosen omedelbart.

#### **Håll regelbunden kontakt med din läkare**

Lamivudine Teva Pharma B.V. hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

**Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Lamivudine Teva Pharma B.V.** utan läkarens inrådan.

#### **Hur mycket du ska ta**

##### **Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg**

Den vanliga dosen av av Lamivudine Teva Pharma B.V. är en 300 mg tablett dagligen.

Lamivudine Teva Pharma B.V. finns också tillgänglig som en tablett i styrkan 150 mg för behandling av barn äldre än 3 månader som väger mindre än 25 kg.

En oral lösning av Lamivudine Teva Pharma B.V. finns också tillgänglig för behandling av barn äldre än 3 månader eller för personer som behöver en lägre dos än normalt eller som inte kan ta tabletter.

**Om du eller ditt barn har någon njursjukdom** kan dosen ändras.

**Tala med din läkare** om detta gäller för dig eller ditt barn.

##### **Om du har tagit för stor mängd av Lamivudine Teva Pharma B.V.**

Om du av misstag fått i dig för stor dos Lamivudine Teva Pharma B.V. är det osannolikt att detta ger några allvarliga problem. Om du tagit för stor dos bör du dock kontakta din läkare, apotekspersonal eller akutmottagningen på något sjukhus för ytterligare råd.

##### **Om du har glömt att ta Lamivudine Teva Pharma B.V.**

Om du har glömt att ta en dos Lamivudine Teva Pharma B.V., tag den missade dosen så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Lamivudine Teva Pharma B.V. eller av andra mediciner som du samtidigt tar för hivsjukdomen. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

**Liksom biverkningarna som nämns nedan för Lamivudine Teva Pharma B.V.** kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”

### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- buksmärta
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- muskelsmärta och obehag
- ledsmärta
- sömnsvårigheter (*insomnia*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

### **Mindre vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov är:

- en minskning i antalet celler som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- stegring av leverenzymnivåer.

### **Sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg vilket kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstörd lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*).

En sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas.

### **Mycket sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i armar, ben, händer eller fötter.

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*ren erythrocytopeni*).

## **Om du får biverkningar**

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

## **Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv**

Kombinationsbehandling som Lamivudine Teva Pharma B.V. kan göra att andra tillstånd utvecklas under hiv-behandlingen.

## **Gamla infektioner kan blossa upp**

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.:

**Tala med din läkare omgående.** Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

## **Du kan få problem med skelettet**

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas osteonekros. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

## **Kännetecknen på osteonekros innefattar:**

- **stelhet i lederna**
- **värk och smärtor** (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- **rörelsesvårighet.**

Om du märker något av dessa symtom: **Berätta för din läkare.**

## **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Lamivudine Teva Pharma B.V. ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller kartongen och blistret efter "Utg. dat." / "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är lamivudin. Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat  
Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, polysorbat 80, gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Grå, rombformad, bikonvex, filmdragerad tablett med "L 300" ingraverat på ena sidan och slätt på den andra.

Lamivudine Teva Pharma B.V. finns tillgängligt som aluminiumblister innehållande 20, 30, 60, 80, 90, 100 och 500 tabletter eller HDPE-tablettburka innehållande 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

### **Tillverkare**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Storbritannien

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 (0) 42 12 11 00

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.