

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin Teva 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Orange, kapselformede, bikonvekse filmovertrukne tabletter – præget med “L 100” på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lamivudin Teva er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne med:

- kompenseret leversygdom med dokumenteret bevis på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet niveau af serum alaninaminotransferase (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammation af leveren og/eller fibrose. Påbegyndelse af behandling med lamivudin bør kun overvejes, når anvendelse af et alternativt antiviralt lægemiddel med en højere genetisk barriere over for resistens ikke er tilgængeligt eller egnet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Lamivudin Teva bør initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis Lamivudin Teva er 100 mg 1 gang daglig. Lamivudin Teva kan tages med eller uden mad.

Behandlingsvarighed

Den optimale behandlingsvarighed er ukendt.

- Hos patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B (CHB) uden cirrose bør behandling altid gives i mindst 6-12 måneder efter HBeAg-serokonversion (bortfald af HBeAg og HBV dna med HBeAb-detektion) er bekræftet, for at mindske risikoen for virologisk tilbagefald, eller indtil HBsAg-serokonversion eller indtil tab af virkning (se pkt. 4.4). Efter ophør med behandling bør niveauerne for serum-ALAT og for HBV-dna følges regelmæssigt for at opdage et evt. sent virologisk tilbagefald.
- Hos patienter med HBeAg-negativ CHB (præ-core mutant) uden cirrose skal behandling gives indtil HBs-serokonversion, eller indtil der ses tegn på tab af virkning. Ved forlænget behandling anbefales det, at der foretages regelmæssige revurderinger for at fastslå, at fortsættelse af behandlingen er hensigtsmæssig for den enkelte patient. .
- Hos patienter med cirrose samt til levertransplanterede patienter anbefales ikke indstilling af behandling. (se pkt. 5.1).

Hvis lamivudin seponeres, bør patienterne undersøges regelmæssigt for tegn på tilbagevendende hepatitis (se pkt. 4.4).

Klinisk resistens

Hos patienter med enten HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ CHB kan udvikling af YMDD (tyrosin-methionin-aspartat-aspartat)-mutation-HBV resultere i et formindsket terapeutisk respons over for lamivudin, indikeret ved en stigning i HBV-dna- og ALAT-niveauer i forhold til tidligere målte værdier under behandling. For at nedsætte risikoen for resistens hos patienter i lamivudin-monoterapi kan skift til eller tilføjelse af et lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer, hvis serum-HBV-dna forbliver målbart ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Ved behandling af patienter, der er co-inficeret med hiv, som bliver eller planlægger at blive behandlet med lamivudin eller kombinationen lamivudin-zidovudin, skal den dosis, der er udskrevet af lamivudin til hiv-infektionen (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler) beholdes.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Serumkoncentrationen af lamivudin (AUC) er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat renal clearance. Dosis bør derfor nedsættes til patienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Lamivudin Teva er ikke egnet til patienter, der har behov for doser under 100 mg.

Data fra patienter i intermitterende hæmodialyse (i op til 4 timers dialyse 2-3 gange ugentligt) indikerer, at der ikke er behov for yderligere dosisjustering under dialysebehandlingen efter den initiale dosisreduktion af lamivudin for at korrigere for patientens kreatininclearance.

Nedsat leverfunktion

Data fra patienter med nedsat leverfunktion, herunder patienter med terminal leversygdom som afventer transplantation, viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes signifikant ved dysfunktion af leveren. Baseret på disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

Ældre

Hos ældre patienter har normal aldring og ledsagende nedsat nyrefunktion ingen klinisk signifikant virkning på eksponering for lamivudin, bortset fra hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Pædiatrisk population

Lamivudin Tevas sikkerhed og virkning hos spædbørn, børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Lamivudin Teva kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lactacidose og svær hepatomegali med steatose

I forbindelse med brug af nukleosidanaloger er der set tilfælde af lactacidose (uden samtidig hypoxæmi). Disse var normalt forbundet med svær hepatomegali og leversteatose. Nogle af tilfældene var fatale. Da Lamivudin Teva er en nukleosidanalog, kan risikoen for lactacidose ikke udelukkes. Behandling med nukleosidanaloger bør stoppes, hvis der ses hurtigt stigende aminotransferaseniveauer, fremadskridende hepatomegali eller metabolisk acidose/lactacidose af ukendt ætiologi. Lette fordøjelsessymptomer, såsom kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af lactacidose. Alvorlige tilfælde, nogle med døden til følge, var forbundet med pancreatitis, leversvigt/leversteatose, nyresvigt og høje niveauer af lactat i serum. Der skal udvises forsigtighed ved ordinerung af nukleosidanaloger til patienter (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdomme og leversteatose (herunder også nogle lægemidler og alkohol). Patienter, der er co-inficeret med hepatitis C, og som behandles med alfa-interferon og ribivirin, kan have en øget risiko. Patienter, der er i risikogruppe, skal følges tæt.

Forværring af hepatitis

Forværring under behandling

Spontan forværring af kronisk hepatitis B er forholdsvis almindeligt og er karakteriseret ved kortvarige stigninger i serum-ALAT. Efter initiering af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter, da serum-HBV-dna-niveauet falder. Hos patienter med kompenseret leversygdom blev disse stigninger i serum-ALAT generelt set ikke ledsaget af stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller tegn på dekompenseret leversygdom.

Der er identificeret virale HBV-undergrupper med nedsat følsomhed over for lamivudin (YMDD-mutation-HBV) ved langvarig behandling. Hos nogle patienter kan udviklingen af YMDD-mutation-HBV medføre en forværring af hepatitis, primært konstateret ved stigninger i serum-ALAT, samt tilbagevendende forekomst af HBV-dna (se pkt. 4.2). Hos patienter, som har YMDD-mutation-HBV, bør skift til eller tilføjelse af et alternativt lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer (se pkt. 5.1).

Forværring efter seponering af behandling

Akut forværring af hepatitis er observeret hos patienter, hvor behandling af hepatitis B er seponeret, og konstateres normalt ved stigning i serum-ALAT samt tilbagevendende forekomst af HBV-dna. I kontrollerede fase III-studier med ikke-aktiv behandlings-follow up var hyppigheden af stigning i ALAT (mere end tre gange baseline) efter behandlingsophør højere hos patienter i behandling med lamivudin (21 %) sammenlignet med patienter i behandling med placebo (8 %). Andelen af patienter, der efter behandlingsophør fik stigninger associeret med stigning i bilirubinniveau, var dog lille og ens i de to behandlingsarme (se tabel 3 under pkt. 5.1). For patienter, der havde været i behandling med lamivudin, forekom de fleste tilfælde af stigning i ALAT efter behandlingsophør mellem 8 og 12 uger efter behandlingen. De fleste tilfælde var selvbegrænsende, men der er dog observeret få letale tilfælde. Hvis Lamivudin Teva seponeres, bør patienter undersøges regelmæssigt både klinisk og ved vurdering af leverfunktionsprøver (serum-ALAT- og bilirubinniveauer) i mindst 4 måneder og derefter som klinisk indiceret.

Transplanterede patienter har større risiko for aktiv virusreplikation. Som følge af den marginale leverfunktion hos disse patienter kan reaktivering af hepatitis ved seponering af lamivudin eller ophørt virkning under behandlingen inducere alvorlig og endda fatal dekomensation. Under behandlingen bør disse patienter undersøges for kliniske, virologiske og serologiske parametre knyttet til hepatitis B, lever- og nyrefunktion og antiviralt respons (mindst hver måned) og i mindst 6 måneder efter behandling, hvis behandlingen af en eller anden grund seponeres. De laboratorieparametre, som skal undersøges, bør (som et minimum) omfatte serum-ALAT, bilirubin, albumin, blod karbamid nitrogen, kreatinin og virologisk status: HBV-antigen/antistof og serumkoncentrationer af HBV-dna, hvor det er muligt. Patienter, som udvikler tegn på leverinsufficiens under eller efter behandlingsophør, bør undersøges hyppigere, som det er hensigtsmæssigt.

Der er utilstrækkelige data om fordelene ved at genoptage behandling med lamivudin hos patienter, som efter behandlingsophør udvikler tegn på tilbagevendende hepatitis.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlactatæmi, hyperlipasæmi). Der foreligger rapporter med senreaktioner i form af neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er uvist, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Børn, som før fødslen har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger, bør følges og monitoreres klinisk og undersøges grundigt for mulige mitokondrielle forstyrrelser i tilfælde af tegn og symptomer herpå.

Pædiatriske patienter

Lamivudin er blevet givet til børn (fra og med 2 år) og unge med kompenseret kronisk hepatitis B. På grund af begrænsninger i data, kan administration af lamivudin ikke på nuværende tidspunkt anbefales til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Delta hepatitis eller hepatitis C

Lamivudins virkning hos patienter som er co-inficerede med hepatitis Delta eller hepatitis C er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

Immunsupprimerende behandlinger

Der er begrænsede oplysninger om brugen af lamivudin til HBeAg-negative (præ-core mutant) patienter og til de brugere, som samtidig er i immunsupprimerende behandling, herunder cancerkemoterapi. Lamivudin skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Monitering

Patienter i behandling med Lamivudin Teva bør undersøges regelmæssigt. Serum-ALAT og HBV dna-niveauer bør monitoreres hver 3. måned, og hos HBeAG-positive patienter skal HBeAg vurderes hver 6. måned.

Samtidig infektion med hiv

Til behandling af patienter, som samtidig er inficeret med hiv og er i igangværende eller planlagt behandling med lamivudin eller kombinationen lamivudin/zidovudin, bør dosis af lamivudin fastholdes som foreskrevet til hiv-infektion (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig kombineret med andre antiretrovirale midler). Til patienter med samtidig hiv-infektion, som ikke behøver antiretroviral behandling, er der en risiko for hiv-mutation, når lamivudin bruges alene til behandling af kronisk hepatitis B.

Overførsel af hepatitis B

Der foreligger ingen oplysninger om maternel-føtal transmission af hepatitis B-virus hos gravide kvinder i behandling med lamivudin. Det anbefalede standard hepatitis B-vaccinationsprogram til spædbørn bør følges.

Patienter bør orienteres om, at behandling med lamivudin ikke har vist sig at forebygge risikoen for overførsel af hepatitis B-virus til andre, og der bør derfor fortsat tages passende forholdsregler.

Interaktion med andre lægemidler

Lamivudion Teva må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal elimination af uomdannet lægemiddelstof.

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved aktiv organisk kationisk sekretion. Muligheden for interaktioner med andre samtidigt indgivne lægemidler bør overvejes, særligt hvis deres udskillelse primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin.

Det er ikke sandsynligt, at stoffer som påviseligt overvejende udskilles enten via den aktive organiske anioniske vej eller ved glomerulær filtration giver klinisk betydende interaktioner med lamivudin. Indgift af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger ekspositionen af lamivudin med ca. 40 %. Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion.

For zidovudin ses en beskedent stigning i C_{max} (28 %), når det gives sammen med lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på farmakokinetikken af lamivudin (se pkt. 5.2).

Lamivudin har ingen farmakokinetisk interaktion med alfa-interferon, når de to lægemidler gives samtidigt. Der er ikke set nogen uønskede klinisk betydende interaktioner hos patienter, som tager lamivudin samtidig med almindeligt anvendte immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin A). Der er dog ikke lavet formelle interaktionsundersøgelser.

Emtricitabin

På grund af ligheder, må Lamivudin Teva ikke administreres samtidig med andre cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Derudover må Lamivudin Teva ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

Cladribin

In vitro hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende virkning af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).

Sorbitol

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis (daglig dosis til voksen med hiv) lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering (AUC_{∞}) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins C_{max} hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Lamivudin Teva sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af HBV virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af lamivudin hos et stort antal gravide (flere end 1.000) viser ingen tegn på malformativ toksicitet. Lamivudin Teva kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk.

Hos patienter, som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved ophør med lamivudin.

Amning

Baseret på erfaringer fra mere end 200 mor/barn par i hiv-behandling var serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede spædbørn, hvis mødre var i hiv-behandling, meget lav (mindre end 4 % af

maternal serumkoncentration) og faldt gradvist til udetekterbare niveauer, når de ammede spædbørn nåede 24 ugers alderen. Den totale mængde lamivudin indtaget af et ammet spædbarn er meget lav og resulterer derfor sandsynligvis i en grad af påvirkning, der medfører en suboptimal antiviral virkning. Amning er ikke kontraindiceret ved maternel hepatitis B, hvis barnet er blevet passende behandlet med hensyn til forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, og der er ingen tegn på, at lave koncentrationer af lamivudin i modermælken fører til bivirkninger hos det ammede spædbarn. Amning kan derfor overvejes hos mødre i behandling med lamivudin mod HBV under hensyntagen til fordele ved amning for barnet samt fordele ved behandling for moderen. I tilfælde hvor der på trods af passende forebyggende behandling sker overførsel af HBV fra moder til barn, bør det overvejes at afbryde amningen for at nedsætte risikoen for udvikling af resistens over for lamivudin hos spædbarnet.

Fertilitet

Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist nogen virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3).

Mitokondriel dysfunktion:

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4.).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter skal informeres om, at utilpashed og træthed har været rapporteret under behandlingen med lamivudin. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for lamivudin skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af bivirkningsprofilen

Forekomsten af bivirkninger og unormale laboratoriefund (bortset fra stigninger i ALAT og CPK, se nedenfor) var ens mellem de patienter, som blev behandlet med henholdsvis lamivudin og placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger var utilpashed og træthed, luftvejsinfektioner, ubehag i hals og fra mandler, hovedpine, abdominalsmerter og -ubehag, kvalme, opkastning og diarré.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen er nævnt nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Kategorisering efter frekvens er kun foretaget for de bivirkninger, som vurderes at have en kausal sammenhæng med lamivudin. Frekvenserne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Kategoriseringen af bivirkningsfrekvenserne er primært baseret på erfaringer fra kliniske studier, herunder i alt 1.171 patienter med kronisk hepatitis B, der fik 100 mg lamivudin.

| | |
|--|---------------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Frekvens ikke kendt | Trombocytopeni |
| Immunsystemet | |
| Sjælden | Angiødem |
| Lever og galdeveje | |
| Meget almindelig | Stigninger i ALAT (se pkt. 4.4) |
| Forværring af hepatitis, hovedsageligt set ved stigninger i serum-ALAT, er rapporteret under behandling og efter seponering af behandling med lamivudin. De fleste tilfælde har været selvbegrænsende, men dødelig udgang er rapporteret i meget sjældne tilfælde (se pkt. 4.4). | |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig | Udslæt, kløe |

| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
|--|---|
| Almindelig | Stigninger i CPK |
| Almindelig | Muskellidelser, herunder myalgi og kramper* |
| Frekvens ikke kendt | Rabdomyolyse |

* I fase III studier var hyppigheden observeret i lamivudin-behandlingsgruppen ikke større end hyppigheden observeret i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Baseret på begrænset data hos børn mellem 2 og 17 år, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsanliggender sammenlignet med voksne.

Andre særlige populationer

Hos patienter med hiv-infektion er der rapporteret om tilfælde af pancreatitis og perifer neuropati (eller paræstesi). Hos patienter med kronisk hepatitis B blev der ikke observeret nogen forskel i forekomsten af disse hændelser mellem patienter i placebo- og lamivudinbehandling.

Der er rapporteret tilfælde af lactacidose, undertiden fatale, sædvanligvis i forbindelse med svær hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af kombinationsbehandling med nukleosidanaloger til hivpatienter. Der har været sjældne rapporter om lactacidose hos patienter der modtager lamivudin for hepatitis

B.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I akutte dyrestudier resulterede administration af meget høje doser lamivudin ikke i organotoksicitet. Oplysninger om konsekvenserne af akut overdosering hos mennesker er begrænsede. Der var ingen dødsfald, og patienterne kom sig. Der er ikke set særlige tegn eller symptomer i forbindelse med overdosering.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, selvom det ikke er undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation - Antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AF05..

Lamivudin er et antiviralt stof, som er yderst aktivt mod hepatitis B-virus i alle afprøvede cellelinjer og i eksperimentelt inficerede forsøgsdyr.

Lamivudin metaboliseres af både inficerede og ikke-inficerede celler til trifosfat (TP)-derivatet, som er den aktive form af udgangsstoffet. Den intracellulære halveringstid af trifosfatet i hepatocytter er 17-19 timer *in vitro*. Lamivudin-TP fungerer som et substrat for HBV viral polymerase.

Dannelsen af yderligere viralt dna blokeres ved inkorporering af lamivudin-TP i kæden og efterfølgende afslutning af kæden.

Lamivudin-TP påvirker ikke den normale cellulære deoxynukleotidmetabolisme. Det er ligeledes kun en svag hæmmer af mammale dna alfa- og beta-polymeraser. Desuden har lamivudin-TP lille

indvirkning på dna-indholdet i mammale celler.

I forsøg med henblik på at fastslå potentiel stofvirkning på mitokondriestruktur, dna-indhold og funktion havde lamivudin ingen væsentlige toksiske virkninger. Stoffet har et meget lavt potentiale for at nedsætte mitokondrielt dna-indhold. Det inkorporeres ikke permanent i mitokondrie-dna, og virker ikke som hæmmer af mitokondrie-dna gamma-polymerase.

Klinisk erfaring

Erfaring med patienter med HBeAg-positiv CHB og kompenseret leversygdom:

I kontrollerede undersøgelser viste 1 års behandling med lamivudin signifikant suppression af HBV-dna-replikation [34-57 % af patienterne var under assay-detektionsgrænserne, (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1,6 pg/ml)}, normaliseret ALAT-niveau (40-72 % af patienterne), induceret HBeAg-serokonversion (tab af HBeAg og HBeAb-detektion med HBV dna-tab [ved konventionel assay], 16-18 % af patienterne), forbedret histologi (38-52 % af patienterne havde ≥ 2 points fald i Knodell histologisk aktivitetsindex [HAI]), og reduceret fibroseudviklinger (hos 3-17 % af patienterne) og udvikling til cirrhosis.

Fortsat lamivudinbehandling i yderligere 2 år hos patienter, som ikke opnåede HBeAg-serokonversion i de initiale 1 års kontrollerede studier, resulterede i yderligere forbedring i brofibrose. Hos patienter med YMDD-mutation-HBV udviste 41/82 (50 %) patienter forbedring af leverinflammation og 40/56 (71 %) patienter uden YMDD-mutation-HBV udviste forbedring. Forbedring i brofibrose viste sig hos 19/30 (63 %) patienter uden YMDD-mutation og hos 22/44 (50 %) patienter med mutation. Fem procent (3/56) af patienterne uden YMDD-mutationen og 13 procent (11/82) af patienterne med YMDD-mutationen udviste forværring i leverinflammation sammenlignet med præ-behandling. Udvikling af cirrhosis opstod hos 4/68 (6 %) patienter med YMDD-mutation, hvorimod ingen patienter uden mutationen udviklede cirrhosis.

I et udvidet behandlingsstudie med asiatiske patienter (NUCB3018) var HBeAg-serokonversionsraten og ALAT-normaliseringsraten ved slutningen af den 5-årige behandlingsperiode henholdsvis 48 % (28/58) og 47 % (15/32). HBeAg-serokonversion var øget hos patienter med forhøjede ALAT-niveauer; 77 % (20/26) patienter, med præ-behandling ALAT > 2x ULN, serokonverterede. Ved afslutningen af de 5 år havde alle patienter HBV dna-niveauer, der var udetekterbare eller lavere end præ-behandlingsniveauer.

Yderligere resultater fra studiet med YMDD-mutationsstatus er opsummeret i Tabel 1.

Tabel 1: Resultater på virkningen efter 5 år med YMDD-status (asiatisk undersøgelse) NUCB3018

| <i>YMDD-mutation-HBV status</i> | Subjects, % (no.) | |
|--|--------------------------|------------------------|
| | YMDD ¹ | Ikke-YMDD ¹ |
| <u>HbeAg-serokonversion</u> | | |
| - Alle patienter | 38 (15/40) | 72 (13/18) |
| - Baseline ALAT $\leq 1 \times$ ULN ² | 9 (1/11) | 33 (2/6) |
| - Baseline ALAT > 2 x ULN | 60 (9/15) | 100 (11/11) |
| <u>Undetekterbar HBV dna</u> | | |
| - Baseline ³ | 5 (2/40) | 6 (1/18) |
| - Uge 260 ⁴ negativ | 8 (2/25) | 0 |

| | | |
|----------------------------------|------------|------------|
| positiv < baseline | 92 (23/25) | 100 (4/4) |
| positiv > baseline | 0 | 0 |
| <u>ALAT-normalisering</u> | | |
| - Baseline | | |
| normal | 28 (11/40) | 33 (6/18) |
| over normal | 73 (29/40) | 67 (12/18) |
| - Uge 260 | | |
| normal | 46 (13/28) | 50 (2/4) |
| over normal < baseline | 21 (6/28) | 0 |
| over normal > baseline | 32 (9/28) | 50 (2/4) |

1 Patienter kategoriseret som YMDD-mutation var patienter med $\geq 5\%$ YMDD-mutation- HBV på ethvert årligt tidspunkt under den 5-årige undersøgelsesperiode. Patienter kategoriseret som non-YMDD-mutation var patienter med $> 95\%$ wild-type HBV på alle årlige tidspunkter under den 5-årige undersøgelsesperiode.

2 Øvre normalgrænse.

3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml)

Sammenlignende data i henhold til YMDD-status var også tilgængelige for histologisk vurdering, men kun i op til 3 år. Hos patienter med YMDD-mutation HBV, udviste 18/39 (46 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 9/39 (23 %) udviste forværring. Hos patienter uden mutation, udviste 20/27 (74 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 2/27 (7 %) udviste forværring.

Efter HBeAg-serokonversion er serologisk respons og klinisk bedring generelt vedvarende når behandling med lamivudin stoppes. Der kan dog forekomme tilbagefald efter serokonversion. I et længerevarende follow-up-studie med patienter, som tidligere havde serokonverteret og som var stoppet med lamivudin, opstod der sent virologisk tilbagefald hos 39 % af personerne. Efter HbeAg-serokonversion bør patienterne derfor monitoreres periodisk for at afgøre om det serologiske og kliniske respons opretholdes. Hos patienter, som ikke opretholder et vedvarende serologisk respons, bør behandling med enten lamivudin eller et andet antiviralt lægemiddel overvejes for at genoprette klinisk kontrol af HBV.

Hos patienter, der blev fulgt op til 16 uger efter ophør med behandlingen på 1 år, så man en hyppigere forekomst af forhøjet ALAT efter behandling hos de patienter, som havde fået lamivudin i forhold til de patienter, som modtog placebo. En sammenligning af post-behandling ALAT-stigninger mellem uge 52 og uge 68 hos patienter, som ophørte med lamivudinbehandling i uge 52 og patienter, fra samme undersøgelser, som modtog placebo i hele behandlingsforløbet er vist i Tabel 2. Andelen af patienter som havde post-behandling ALAT-stigninger, i forbindelse med en stigning i bilirubinniveauer, var lav og ensartet hos patienter der modtog enten lamivudin eller placebo.

Tabel 2: Post-behandling ALAT-stigninger i 2 placebokontrollerede undersøgelser hos voksne.

| Abnorm værdi | Patienter med stigninger i ALAT / Patienter med observationer* | |
|---|---|---------------|
| | Lamivudin | Placebo |
| ALAT ≥ 2 x baselineværdien | 37/137 (27 %) | 22/116 (19 %) |
| ALAT ≥ 3 x baselineværdien | 29/137 (21 %) | 9/116 (8 %) |
| ALAT ≥ 2 x baselineværdi og absolut ALAT > 500 IE/l | 21/137 (15 %) | 8/116 (7 %) |
| ALAT ≥ 2 x baselineværdi; og bilirubin > 2 x ULN og ≥ 2 x baselineværdi | 1/137 (0,7 %) | 1/116 (0,9 %) |

*Hver patient kan være repræsenteret i en eller flere kategorier.

†Sammenlignelig med 3. gradstoksicitet i henhold til modificerede WHO-kriterier.

ULN = Upper limit of normal (øvre normale grænse).

Erfaring med patienter med HBeAg-negativ CHB:

Initiale data indikerer, at virkningen af lamivudin hos patienter med HBeAg-negativ CHB er ens med virkningen hos patienter med HBeAg-positiv CHB, 71 % af patienterne har HBV dna-suppression under detektionsgrænsen for assayet, 67 % ALAT-normalisering og 38 % med forbedring i HAI efter et års behandling. Når lamivudin blev seponeret, fik hovedparten af patienterne (70 %) et tilbagevendende af virusreplikation. Data er tilgængelige fra et udvidet behandlingsstudie med HBeAg-negative patienter (NUCAB3017), der blev behandlet med lamivudin. Efter to års behandling i dette studie, opstod der ALAT-normalisering og udetekterbar HBV dna hos henholdsvis 30/69 (43 %) og 32/68 (47 %) af patienterne, og forbedring af nekroinflammatorisk score hos 18/49 (37 %) af patienterne. Hos patienter uden YMDD-mutation HBV, udviste 14/22 (64 %) forbedring i nekroinflammatorisk score og 1/22 (5 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præbehandling. Hos patienter med mutation, udviste 4/26 (15 %) patienter forbedring i nekroinflammatorisk score og 8/26 (31 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præbehandling. Ingen patienter i begge grupper udviklede cirrhosis.

Hyppighed af YMDD-mutation HBV og påvirkning af behandlingsrespons:

Lamivudin monoterapi resulterer i selektion af YMDD-mutation HBV hos ca. 24 % patienter efter 1 års behandling, og stiger til 69 % efter 5 års behandling. Udvikling af YMDD-mutation-HBV er associeret med reduceret behandlingsrespons hos nogle patienter, som viser sig ved øgede HBV dna-niveauer og forhøjelse af ALAT fra tidligere terapiniveauer, progression af tegn og symptomer på hepatitissygdom og/eller forværring af hepatiske nekroinflammatoriske fund. På grund af risikoen for YMDD-mutation-HBV er lamivudin monoterapi ikke hensigtsmæssig hos patienter med målbart serum HBV-dna ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 4.4).

I et retrospektivt studie til bestemmelse af de faktorer, der er forbundet med fremkomst af HBV-dna, blev 159 asiatiske HBeAg-positive patienter behandlet med lamivudin og fulgt i en medianperiode på næsten 30 måneder. De patienter, der havde HBV-dna-niveauer på over 200 kopier/ml efter 6 måneders (24 ugers) behandling med lamivudin, havde en sandsynlighed på 60 % for at udvikle YMDD-mutation sammenlignet med 8 % hos de patienter, der havde HBV-dna-niveauer på under 200 kopier/ml efter 24 måneders behandling med lamivudin. Risikoen for udvikling af YMDD-mutation var 63 % *versus* 13 % ved cut offværdi på 1.000 kopier/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

Erfaring med patienter med dekomenseret leversygdom:

Placebokontrollerede undersøgelser er betragtet som upassende hos patienter med dekomenseret leversygdom og er ikke gennemført. I ikke kontrollerede undersøgelser, hvor lamivudin blev administreret før og under transplantation, blev der påvist effektiv suppression af HBV dna og normalisering af ALAT. Hvis behandling med lamivudin blev fortsat efter transplantationen, var der nedsat HBV-reinfektion af transplantatet, øget tab af HBsAg og på 1 år en overlevelseseffekt på 76-100 %.

Som forventet på grund af den samtidige immunosuppression er der en højere grad af fremkomst af YMDD- mutation HBV efter 52 ugers behandling (36 % - 64 %) i gruppen af levertransplanterede end blandt immunkompetente CHB-patienter (14 % - 32 %).

Erfaring med CHB-patienter med fremskreden fibrose eller cirrhosis:

I et placebo-kontrolleret studie med 651 patienter, med klinisk kompenseret kronisk hepatitis B og histologisk bekræftet fibrose eller cirrhosis, reducerede lamivudinbehandling (middelvarighed 32 måneder) signifikant hyppigheden af overordnet sygdomsprogression, (34/436, 7,8 % for lamivudin versus 38/215, 17,7 % for placebo, $p=0.001$), demonstreret ved en signifikant reduktion i andelen af patienter der havde øget Child-Pugh scores (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) eller udviklende hepatocellulær carcinoma (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). Hyppigheden af overordnet sygdomsprogression i lamivudingruppen var højere for personer med detekterbar YMDD-mutation HBV dna (23/209, 11 %) sammenlignet med dem uden detekterbar YMDD-mutation HBV (11/221, 5 %). Sygdomsprogressionen hos YMDD-personerne i lamivudingruppen var dog lavere end sygdomsprogressionen i placebogruppen (henholdsvis 23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Bekræftet HBeAg-serokonversion opstod hos 47 % (118/252), af personer

behandlet med lamivudin, og 93 % (320/345) personer, der modtog lamivudin, blev HBV dna-negative, (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml, under studiet.

Erfaring med børn og unge:

Lamivudin er blevet givet til børn og unge med kompenseret CHB i en placebokontrolleret undersøgelse af 286 patienter i alderen 2-17 år. Gruppen bestod primært af børn med minimal hepatitis B. En dosering på 3 mg/kg 1 gang daglig (op til maksimum 100 mg daglig) blev anvendt til børn i alderen 2-11 år, mens en dosering på 100 mg 1 gang daglig blev givet til unge i alderen 12 år og derover. Denne dosering skal underbygges nærmere. Forskellen i HBeAg-serokonversionshastighed (HBeAg og HBV dna-tab ved HBeAb-detektion) mellem placebo og lamivudin var ikke statistisk signifikant i denne population (forekomsten efter 1 år var 13 % (12/95) for placebo versus 22 % (42/191) for lamivudin; $p=0,057$). Forekomsten af YMDD-mutation-HBV var ens med den, der blev observeret hos voksne, fra 19 % ved uge 52 op til 45 % hos patienter i vedvarende behandling i 24 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mavetarmkanalen, og peroral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter peroral indgift er gennemsnitstiden (t_{max}) til maksimale serumkoncentrationer (C_{max}) omkring en time. Ved terapeutiske dosisniveauer, dvs. 100 mg 1 gang daglig, er C_{max} ca. 1,1-1,5 µg/ml og C_{min} -niveauer er 0,015-0,020 µg/ml.

Indgift af lamivudin sammen med mad resulterer i en forsinket t_{max} og en lavere C_{max} (nedsat med op til 47 %). Omfanget af absorptionen af lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC), derfor kan lamivudin tages med eller uden mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse undersøgelser.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset plasmaproteinbinding til albumin.

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter peroral indgift var det gennemsnitlige forhold mellem koncentrationen af lamivudin i cerebrospinalvæsken og serum ca. 0,12.

Biotransformation

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal ekskretion af uomdannet stof.

Sandsynligheden for metaboliske stofinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset (5-10 %) levermetabolisme og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0,3 l/h/kg. Den observerede elimineringshalveringstid er 5 til 7 timer. Hovedparten af lamivudin udskilles uomdannet i urinen via glomerulær filtration og aktiv sekretion (via det organiske kationiske transportsystem). Renal clearance er ansvarlig for omkring 70 % af eliminationen af lamivudin.

Særlige populationer

Undersøgelser hos patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved dysfunktion af nyrene. Dosisreduktion er nødvendig til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af lamivudin er upåvirket af nedsat leverfunktion. Ifølge begrænsede data fra patienter, som fik levertransplantation, påvirker nedsat leverfunktion ikke farmakokinetikken af lamivudin nævneværdigt, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

Hos ældre patienter tyder den farmakokinetiske profil af lamivudin på, at normal ældning med

ledsagende nedsættelse af nyrefunktionen ikke har nogen klinisk signifikant virkning på ekspositionen af lamivudin undtagen hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Indgift af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsundersøgelser var ikke forbundet med nogen særlig organtoksicitet. Ved de højeste doser fandtes mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Reduktion i erytrocyt- og neutrofiltal blev identificeret som de virkninger, der mest sandsynligt var af klinisk relevans. Disse hændelser blev sjældent set i kliniske undersøgelser.

Lamivudin var ikke mutagent i bakterietests, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muse-lymfomprøven. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 60-70 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke bekræftes i *in vivo*-tests, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Reproduktionsundersøgelser i dyr har ikke vist tegn på teratogenese og viste ingen virkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos gravide kaniner inducerer Lamivudin tidlig embryoletalitet ved doser sammenlignelige med dem opnået hos mennesker, men dette ses ikke hos rotter selv ved meget høje systemiske eksponeringer.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsundersøgelser med lamivudin hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

MikrokrySTALLINSK cellulose
Natriumstivelsesglycolat (Type A)
Magnesiumstearat

Filmovertræk af tablet

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80
Gul jernoxid
Rød jernoxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistere:

Hvide, uigennemsigtige PVC/PVdC – aluminiumblister

Pakningsstørrelser a 28, 30, 84 eller 100 filmovertrukne tabletter

Beholdere:

Hvide, uigennemsigtige HDPE-beholdere med hvide, uigennemsigtige, børnesikrede polyethylen-skruelåg med induktionsforsegling.

Pakningsstørrelse a 60 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/566/001- 28 tabletter

EU/1/09/566/002 - 30 tabletter

EU/1/09/566/003 - 84 tabletter

EU/1/09/566/004 - 100 tabletter

EU/1/09/566/005 - 60 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 9. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polen

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

- Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin Teva 100 mg filmovertrukne tabletter
Lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Blistere:
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/566/001 - 28 tabletter
EU/1/09/566/002 - 30 tabletter
EU/1/09/566/003 - 84 tabletter
EU/1/09/566/004 - 100 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lamivudin Teva 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Indre emballage (blisterfolie)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin Teva 100 mg fillovertrukne tabletter
Lamivudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TEVA B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Tabletbeholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin Teva 100 mg filmovertrukne tabletter
Lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletbeholder:

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/566/005 - 60 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre emballage (æske):
Lamivudin Teva 100 mg

Indre emballage (etiket på flasken):
I tilfælde af, at der ikke anvendes nogen ydre emballage
Lamivudin Teva 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre emballage (æske):
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

Indre emballage (etiket på flasken):
I tilfælde af, at der ikke anvendes nogen ydre emballage
<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre emballage (æske):
PC:
SN:
NN:

Indre emballage (etiket på flasken):
I tilfælde af, at der ikke anvendes nogen ydre emballage
<PC:
SN:
NN: >

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lamivudin Teva 100 mg filmovertrukne tabletter lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva
3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive lægemiddelstof i Lamivudin Teva er lamivudin.

Lamivudin Teva bruges til behandling af langvarig (kronisk) hepatitis B-infektion hos voksne.

Lamivudin Teva er et antiviralt lægemiddel, der undertrykker hepatitis B-virus i kroppen. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet *nukleosidanalogue revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*

Hepatitis B er en virus, som inficerer leveren og forårsager langvarig (kronisk) infektion, hvilket kan medføre leverskader.

Lamivudin Teva kan bruges til patienter, hvis lever er skadet, men stadig fungerer (kompenseret leversygdom).

Behandling med Lamivudin Teva kan nedsætte mængden af hepatitis B-virus i kroppen. Derved kan leverskaden mindskes og

leverfunktionen forbedres. Ikke alle reagerer på behandling med Lamivudin Teva på samme måde.

Lægen vil følge virkningen af din behandling med regelmæssige blodprøver.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva

Tag ikke Lamivudin Teva

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lamivudin Teva (*angivet i punkt 6*).

➔ **Kontakt lægen**, hvis du mener dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Nogle personer, som tager Lamivudin Teva eller andre lignende lægemidler, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger. Du skal derfor være opmærksom på en øget risiko:

- hvis du nogensinde har haft andre typer **leversygdom**, såsom hepatitis C
- hvis du er svært **overvægtig** (især hvis du er en kvinde).

→ **Kontakt lægen, hvis noget af dette gælder for dig.** Du kan have behov for ekstra kontrolbesøg, inklusive blodprøver, mens du tager medicinen. **Se punkt 4** for mere information omkring risikoen.

Stop ikke med at tage Lamivudin Teva uden lægens anvisning, da der er en risiko for, at din hepatitis forværres. Når du er færdig med behandlingen med Lamivudin Teva, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymmer, som kan tyde på leverskade. Se punkt 3 for mere information om, hvordan du skal tage Lamivudin Teva.

Vær opmærksom på vigtige symptomer

Nogle personer, som tager medicin mod hepatitis B-infektion, udvikler andre tilstande, som kan være alvorlige. Du skal derfor vide, hvilke vigtige tegn og symptomer du skal holde øje med, mens du tager Lamivudin Teva.

→ Læs informationen 'Andre bivirkninger ved behandling af hepatitis B' i punkt 4 i denne indlægsseddel.

Beskyt andre personer

Hepatitis B-infektion spredes ved seksuel kontakt med nogen, der har infektionen, eller ved overførsel af inficeret blod (f.eks. ved at dele kanyler). Lamivudin Teva vil ikke forhindre, at du kan overføre hepatitis B-infektion til andre. For at beskytte andre personer mod at blive smittet med hepatitis B:

- **Brug kondom** ved oralsex, analsex eller samleje
- **Undgå overførsel af blod** – lad f.eks. være med at dele nåle.

Brug af anden medicin sammen med Lamivudin Teva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at informere lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage et nyt lægemiddel, mens du tager Lamivudin Teva.

Disse lægemidler må ikke tages sammen med Lamivudin Teva:

- Lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- Andre lægemidler indeholdende lamivudin, der bruges til behandling af hiv-infektion (nogle gange kaldet aids-virus)
- entricitabin, der bruges til behandling af hiv eller hepatitis B-infektion)
- cladribin. Der bruges til behandling af **hårceleleukæmi**.

→ **Fortæl altid lægen**, hvis du bliver behandlet med nogen af disse.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Kontakt lægen** omkring risici og fordele ved at tage Lamivudin Teva under graviditeten.

Stop ikke med at tage Lamivudin Teva uden lægens anvisning.

Amning

Lamivudin Teva kan udskilles i mælken. Hvis du ammer, eller overvejer at amme:

→ **Kontakt lægen**, før du tager Lamivudin Teva.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lamivudin Teva kan gøre dig træt, hvilket kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

→ Før ikke motorkøretøj og betjen ikke maskiner, med mindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hold jævnlige kontakt med lægen

Lamivudin Teva hjælper med til at få kontrol over din hepatitis B-infektion. Du skal tage Lamivudin Teva hver dag for at få kontrol over din infektion og for at forhindre, at din sygdom forværres.

→ **Hold kontakt til lægen og afbryd ikke behandlingen med Lamivudin Teva** uden lægens anvisning.

Hvor meget skal du tage

Den sædvanlige dosis Lamivudin Teva er 1 tablet (100 mg lamivudin) 1 gang dagligt.

Lægen kan ordinere en lavere dosis, hvis du har problemer med nyrerne. Der findes en oral opløsning til personer, som har behov for en lavere dosis end den sædvanlige, eller som ikke kan sluge tabletter.

→ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder for dig.

Hvis du allerede tager anden medicin, der indeholder lamivudin, for hiv-infektion, vil lægen fortsætte med at behandle dig med en højere dosis (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig), fordi dosis af lamivudin i Lamivudin Teva (100 mg) ikke er tilstrækkelig høj til at behandle en hiv-infektion. Hvis du planlægger at ændre din hiv-behandling, skal du tale med lægen først.

Tabletten skal synkes hel med vand. Lamivudin Teva kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Lamivudin Teva

Der opstår sandsynligvis ikke alvorlige problemer, hvis du ved et uheld har taget for meget medicin. Hvis du ved et uheld har taget for meget, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller nærmeste skadestue for nærmere rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Lamivudin Teva

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det, og derefter fortsætte din behandling som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Lamivudin Teva

Stop aldrig med at tage Lamivudin Teva, uden først at spørge lægen til råds. Der er risiko for, at din hepatitis bliver værre (se punkt 2). Når du stopper med at tage Lamivudin Teva, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymmer, som kan tyde på leverskade.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ud over de bivirkninger ved Lamivudin Teva, der er nævnt nedenfor, kan andre tilstande udvikle sig under behandling mod hepatitis B.

→ Det er vigtigt at læse informationen under 'Andre bivirkninger ved behandling af hepatitis B'.

I kliniske studier blev følgende bivirkninger rapporteret som almindelige: træthed, luftvejsinfektioner, ondt i halsen, hovedpine, mavepine eller - ubehag, kvalme, opkastning og diarré, stigning i leverenzymmer og enzymer produceret i musklerne (se nedenfor).

Allergiske reaktioner

Disse er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Symptomerne inkluderer:

- hævelser i ansigtet, hævede øjenlåg eller læber
- besvær med at synke eller trække vejret.

→ **Kontakt omgående læge, hvis du får disse symptomer. Stop med at tage Lamivudin Teva.**

Bivirkninger, der muligvis er forårsaget af lamivudin:

En meget almindelig bivirkning(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), som kan vise sig i blodprøver, er:
stigning i indholdet af leverenzymmer (*aminotransferaser*). Dette kan være tegn på betændelse eller leverskade.

En almindelig bivirkning

kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer) er:

- kramper og muskelsmerter
- udslæt eller nældefeber på et hvilket som helst sted på kroppen.

En almindelig bivirkning, som kan vise sig i blodprøver, er:

- stigning i indholdet af enzymer, som dannes i musklerne (*kreatinfosfokinase*), som kan være tegn på ødelæggelse af muskelvæv.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er set hos et meget lille antal personer, og deres nøjagtige hyppighed kendes ikke.

- nedbrydning af muskelvæv
- forværring af leversygdom, efter behandlingen med Lamivudin Teva er stoppet eller under behandlingen, hvis hepatitis B-virus bliver resistens over for Lamivudin Teva. Dette kan blive livstruende hos nogle personer.
- lactacidose (*se næste afsnit 'Andre bivirkninger ved behandling af hepatitis B'*).

En bivirkning, som kan vise sig i blodprøver, er:

- nedsat antal af de celler, der er involveret, når blod størkner (*trombocytopeni*).

Hvis du får bivirkninger

→ **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

Andre bivirkninger ved behandling af hepatitis B

Lamivudin Teva og tilsvarende lægemidler (NRTI'er) kan forårsage, at der opstår visse bivirkninger under behandling af hepatitis B.

Lactacidose er en sjælden, men alvorlig bivirkning

Nogle personer, der tager Lamivudin Teva eller andre tilsvarende lægemidler (NRTI'er), udvikler en tilstand, der kaldes lactacidose, samtidig med en forstørret lever.

Lactacidose skyldes ophobning af mælkesyre i kroppen. Det sker sjældent. Hvis det opstår, udvikler det sig normalt efter et par måneders behandling. Det kan være livstruende og forårsage svigt af indre organer.

Det er mere sandsynligt, at lactacidose udvikles hos personer, der har en leversygdom, eller hos personer, der er meget overvægtige, især kvinder.

Tegn på lactacidose inkluderer:

- **dyb, hurtig og besværet vejrtrækning**
- **døsighed**
- **følelsesløshed** eller **svækkelse** i arme og ben
- **kvalme, opkastning**
- **mavesmerter.**

Under behandlingen vil lægen overvåge dig for tegn på lactacidose. Hvis du har nogen af ovennævnte symptomer eller andre symptomer, der bekymrer dig:

➔ **Kontakt lægen så hurtigt som muligt**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen eller æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Lamivudin Teva, hvis du bemærker ændringer i tablettens udseende.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lamivudin Teva indeholder:

- Aktivt stof: Lamivudin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat.
Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, polysorbat 80, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Orange, kapselformet, bikonveks filmovertrukket tablet – præget med “L100” på den ene side og uden prægning på den anden side.

Lamivudin Teva kan fås i aluminiumblistere indeholdende 28, 30, 84 eller 100 tabletter eller HDPE-beholdere indeholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstiller

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Активис 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

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filial
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

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

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>