

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva 100 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet – bedrukt met “L 100” aan de ene kant en blanco aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lamivudine Teva is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met:

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde spiegels van serumalanine-aminotransferase (ALT) en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose. Starten met een lamivudinebehandeling moet alleen overwogen worden wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet mogelijk of niet geschikt is (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Lamivudine Teva moet ingesteld worden door een arts, die ervaren is in het behandelen van chronische hepatitis B.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering Lamivudine Teva is 100 mg eenmaal daags.

Duur van de behandeling

De optimale duur van de behandeling is onbekend.

- Bij patiënten met HBeAg-positieve chronische hepatitis B (CHB) zonder cirrose dient de behandeling tenminste 6-12 maanden te worden voortgezet nadat HBeAg-seroconversie (HBeAg en HBV DNA-verlies met HBeAb-detectie) is bevestigd, om de kans op virologische terugval te beperken, of totdat HBsAg-seroconversie of verlies van werkzaamheid is opgetreden (zie rubriek 4.4). Serum ALT en HBV-DNA-titers moeten na staken van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om eventuele late virale relaps te detecteren.
- Bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB (pre-core mutant) zonder cirrose, moet de behandeling worden voortgezet tenminste totdat HBs seroconversie optreedt of totdat er verlies van werkzaamheid is vastgesteld. Bij verlengde behandeling wordt regelmatige evaluatie aangeraden om te bevestigen dat voortzetting van de gekozen behandeling juist is voor de patiënt.

- Bij patiënten met cirrose en bij patiënten met een getransplanteerde lever wordt discontinueren van de behandeling niet aangeraden (zie rubriek 5.1).
Indien er met lamivudine wordt gestopt, dienen de patiënten periodiek te worden gecontroleerd op tekenen van recidiverende hepatitis (zie rubriek 4.4).

Klinische resistentie

Bij patiënten met of HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve CHB kan de ontwikkeling van een YMDD (tyrosine-methionine-aspartaat-aspartaat) mutant HBV resulteren in een verminderde therapeutische respons op lamivudine, aangegeven door een stijging van de HBV-DNA- en ALT-waarden ten opzichte van eerder in de behandeling. Teneinde het risico op resistentie bij patiënten die lamivudine monotherapie ontvangen te verminderen, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische richtlijnen, overwogen worden als serum-HBV-DNA aantoonbaar blijft op of na 24 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het HIV-virus en al worden behandeld of zullen worden behandeld met lamivudine of met de combinatie lamivudine/zidovudine, dient de dosering van lamivudine die wordt voorgeschreven voor HIV-infecties (meestal 150 mg 2x daags in combinatie met andere antiretrovirale therapieën) te worden gehandhaafd.

Bijzondere patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

De serumconcentraties (AUC) van lamivudine zijn verhoogd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie door een verminderde renale klaring. De dosering moet daarom worden verlaagd bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min. Lamivudine Teva is niet geschikt voor patiënten die een dosering lager dan 100 mg nodig hebben.

Gegevens van patiënten die intermitterende hemodialyse ondergaan (minder dan of gelijk aan 4 uur dialyse 2-3 maal per week) duiden erop dat na de initiële verlaging van de dosering lamivudine om te corrigeren voor de creatinineklaring van de patiënt er geen verdere doseringsaanpassingen nodig zijn tijdens de dialyse.

Verminderde leverfunctie

Gegevens verkregen van patiënten met verminderde leverfunctie, waaronder patiënten met een terminale leverziekte die wachten op een transplantatie, laten zien dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door het disfunctioneren van de lever. Op grond van deze gegevens is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie, tenzij deze gepaard gaat met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij oudere patiënten heeft de normale veroudering met een daarmee gepaard gaande afname van de nierfunctie geen klinisch significant effect op de blootstelling aan lamivudine, behalve bij patiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lamivudine Teva bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Lamivudine Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose en ernstige hepatomegalie met leversteatose

Het optreden van lactaatacidose (bij afwezigheid van hypoxemie), die soms levensbedreigend is en meestal wordt geassocieerd met ernstige hepatomegalie en leversteatose, is gemeld bij het gebruik van nucleoside-analogen. Omdat lamivudine een nucleoside-analoon is, kan dit risico niet worden uitgesloten. De behandeling met nucleoside-analogen dient te worden gestaakt wanneer snelle verhoging van aminotransferasespiegels, progressieve hepatomegalie of metabole/lactaatacidose van onbekende oorsprong optreedt. Goedaardige maagdarmproblemen, zoals misselijkheid, braken en buikpijn, kunnen een voorteken zijn van de ontwikkeling van lactaatacidose. Ernstige gevallen, soms met een fatale uitkomst, werden in verband gebracht met pancreatitis, leverfalen/leversteatose, nierfalen en verhoogde serumlactaatspiegels.

Voorzichtigheid is geboden wanneer nucleoside-analogen worden voorgeschreven aan patiënten (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en leversteatose (met inbegrip van bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die een hepatitis C co-infectie hebben en behandeld worden met alfa-interferon en ribavirine, lopen een bijzonder risico. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Exacerbaties van hepatitis

Exacerbaties tijdens de behandeling

Spontane exacerbaties bij chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door een voorbijgaande toename van het serum-ALAT. Na het starten van de antivirale therapie kan serum-ALAT bij bepaalde patiënten stijgen terwijl de serum-HBV-DNA-spiegels afnemen. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gingen deze toenames van serum-ALAT in het algemeen niet vergezeld van een toename van de bilirubineconcentraties in het serum of van verschijnselen van hepatische decompensatie.

Virale HBV-subpopulaties met een verminderde gevoeligheid voor lamivudine (YMDD-mutant van HBV) zijn geïdentificeerd na langdurige therapie. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling van de YMDD-mutant van HBV leiden tot verergering van hepatitis wat voornamelijk wordt gedetecteerd door een verhoogd serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die de YMDD-mutant van HBV hebben, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische richtlijnen, overwogen worden (zie rubriek 5.1).

Exacerbaties na stopzetting van de behandeling

Acute exacerbatie van hepatitis is waargenomen bij patiënten die gestopt zijn met hun hepatitis B-therapie; dit wordt doorgaans ontdekt door stijging van het serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA. In gecontroleerde fase III-onderzoeken waarbij in de follow-up geen actieve behandeling plaatsvond, was de incidentie van ALAT-stijgingen (meer dan drie keer de uitgangswaarde) na de behandeling hoger bij de patiënten behandeld met lamivudine (21%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (8%). Het aantal patiënten dat na de behandeling deze stijgingen had in combinatie met bilirubinstijgingen was echter laag en vergelijkbaar in beide behandelarmen (zie tabel 3 in rubriek 5.1). Bij de patiënten die met lamivudine waren behandeld, vond het merendeel van de ALAT-stijgingen plaats tussen 8 en 12 weken na de behandeling. De meeste gebeurtenissen waren spontaan reversibel, er zijn echter enkele gevallen met fatale afloop waargenomen. Indien de behandeling met Lamivudine Teva wordt gestaakt, dienen patiënten periodiek zowel klinisch als door middel van serum-leverfunctietesten (ALAT en bilirubinespiegels) te worden gecontroleerd gedurende ten minste 4 maanden, en daarna op klinische indicatie.

Patiënten die een transplantatie ondergaan lopen een groter risico op actieve virusreproductie. Ten gevolge van een marginale leverfunctie bij deze patiënten kan reactivatie van de hepatitis na het staken van de behandeling met lamivudine of bij het verlies van de werkzaamheid tijdens de

behandeling, ernstige en zelfs fatale decompensatie veroorzaken. Deze patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische, virologische en serologische parameters die worden geassocieerd met hepatitis B, lever- en nierfunctie, de antivirale respons gedurende de behandeling (ten minste iedere maand) en, als de behandeling om welke reden dan ook wordt gestaakt, gedurende ten minste 6 maanden na het staken van de behandeling. Laboratoriumparameters die moeten worden gecontroleerd zijn (minimaal) serum-ALAT, bilirubine, albumine, stikstofureum in het bloed, creatinine en virologische status: HBV-antigeen/antilichaam, en, waar mogelijk, serum HBV-DNA-concentraties. Patiënten die verschijnselen van leverinsufficiëntie vertonen gedurende of na de behandeling moeten indien nodig vaker worden gecontroleerd.

Er zijn onvoldoende gegevens over de voordelen van het opnieuw starten met een lamivudinebehandeling bij patiënten bij wie er aanwijzingen zijn dat er zich een recidiverende hepatitis na de behandeling ontwikkelt.

Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij zuigelingen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen. De belangrijkste bijwerkingen die zijn gerapporteerd zijn hematologische afwijkingen (anemie, neutropenie), metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Enkele laattijdig optredende neurologische stoornissen werden gerapporteerd (hypertonie, convulsies, abnormaal gedrag). De neurologische stoornissen kunnen van voorbijgaande aard of blijvend zijn. Ieder kind dat *in utero* is blootgesteld aan nucleoside- of nucleotide-analogen moet klinisch en middels laboratoriumtesten worden gecontroleerd en moet volledig worden onderzocht op mogelijk mitochondriale disfuncties in het geval van relevante klachten en symptomen.

Pediatrische patiënten

Lamivudine is toegediend bij kinderen (2 jaar en ouder) en adolescenten met gecompenseerde chronische hepatitis B. Echter, de toediening bij deze patiëntenpopulatie wordt momenteel niet aanbevolen door het beperkte aantal gegevens hieromtrent (zie rubriek 5.1).

Hepatitis D of hepatitis C

De werkzaamheid van lamivudine bij patiënten die tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met hepatitis D of met hepatitis C is niet vastgesteld en voorzichtigheid is geboden.

Immunosuppressieve behandelingen

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van lamivudine bij HBeAg-negatieve (pre-core mutante) patiënten en bij de patiënten die gelijktijdig immunosuppressieve behandelingen ontvangen, waaronder chemotherapie bij kanker. Bij deze patiënten moet lamivudine met voorzichtigheid worden gebruikt.

Controle

Gedurende de behandeling met Lamivudine Teva moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden. Serum-ALAT en HBV-DNA-waarden moeten elke 3 maanden gecontroleerd worden. In HBeAg-positieve patiënten moet HBeAg elke 6 maanden bepaald worden.

HIV-co-infectie

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het HIV-virus en al worden behandeld of zullen worden behandeld met lamivudine of de combinatie lamivudine/zidovudine, dient de dosering van lamivudine die wordt voorgeschreven voor HIV-infecties (meestal 150 mg 2x daags in combinatie met andere anti-retrovirale therapieën) te worden gehandhaafd. Bij patiënten die ook zijn geïnfecteerd met HIV en geen anti-retrovirale therapie nodig hebben, is er een risico van HIV-mutatie wanneer uitsluitend lamivudine wordt gebruikt in de behandeling van chronische hepatitis B.

Overdracht van hepatitis B

Er is geen informatie beschikbaar over overdracht van het hepatitis B-virus van moeder op foetus bij zwangere vrouwen die een behandeling krijgen met lamivudine. De standaard aanbevolen procedures voor immunisatie tegen het hepatitis B-virus bij kinderen jonger dan 1 jaar dient te worden gevolgd.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat het niet is bewezen dat de behandeling met lamivudine het risico op overdracht van het hepatitis B-virus op anderen vermindert. Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen daarom toch te worden genomen.

Interacties met andere geneesmiddelen

Lamivudine Teva dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met andere lamivudine bevattende geneesmiddelen en ook niet met emtricitabine bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De waarschijnlijkheid van metabole interacties is gering door het beperkte metabolisme, de geringe plasma-eiwitbinding en de nagenoeg volledige renale klaring van de onveranderde werkzame stof.

Lamivudine wordt voornamelijk uitgescheiden via actieve organische kationsecretie. De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen, die tegelijkertijd worden toegediend, dient te worden overwogen, in het bijzonder wanneer de belangrijkste eliminatieroute van die geneesmiddelen actieve renale klaring via het organische kationtransportsysteem is, bijvoorbeeld trimetoprim. Andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld ranitidine, cimetidine) worden maar gedeeltelijk via dit mechanisme uitgescheiden en bleken geen interactie met lamivudine te hebben.

Het is onwaarschijnlijk dat werkzame stoffen, die vooral via hetzij de actieve organische anionroute of via glomerulaire filtratie worden uitgescheiden, een klinisch significante interactie met lamivudine hebben.

Toediening van trimetoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg verhoogde de lamivudine-blootstelling met ongeveer 40 %. Lamivudine had geen effect op de farmacokinetiek van trimetoprim of sulfamethoxazol. Een doseringsaanpassing van lamivudine is echter niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft.

Een bescheiden verhoging in C_{max} (28 %) werd waargenomen voor zidovudine wanneer het tegelijkertijd met lamivudine werd toegediend. De totale blootstelling (AUC) was echter niet significant gewijzigd. Zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

Lamivudine heeft geen farmacokinetische interactie met interferon alfa wanneer de twee geneesmiddelen tegelijkertijd worden toegediend. Er zijn geen klinisch significante ongewenste interacties waargenomen bij patiënten die lamivudine tegelijkertijd met algemeen gebruikte immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine A) innamen. Formele interactiestudies zijn echter niet uitgevoerd.

Emtricitabine

Vanwege de gelijksoortigheid mag Lamivudine Teva niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine analoga, zoals emtricitabine. Bovendien mag Lamivudine Teva niet gebruikt worden met andere lamivudinebevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Cladribine

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige

klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sorbitol

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg (dagelijkse dosering voor volwassenen met hiv) lamivudine drank resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine (AUC_{∞}) met respectievelijk 14%, 32% en 36% en van de C_{max} van lamivudine met respectievelijk 28%, 52% en 55%. Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Lamivudine Teva met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de HBV viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen (over de afloop bij meer dan 1.000 zwangerschappen blootgesteld aan lamivudine) wijzen uit dat er geen toxiciteit is die leidt tot aangeboren afwijkingen. Lamivudine Teva kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Bij patiënten die behandeld worden met lamivudine en die vervolgens zwanger worden, dient overwogen te worden dat de hepatitis terug kan keren bij het staken van de lamivudinebehandeling.

Borstvoeding

De serumconcentraties van lamivudine in kinderen die borstvoeding kregen van moeders die voor HIV behandeld werden, zijn erg laag (minder dan 4 % van de serumconcentraties in de moeder); deze gegevens zijn gebaseerd op meer dan 200 moeders/kinderen die behandeld werden voor HIV. Deze serumconcentraties in kinderen nemen geleidelijk af tot niet-detecteerbare waarden wanneer de kinderen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. De totale hoeveelheid lamivudine die een kind dat borstvoeding krijgt, opneemt is erg laag en het is daarom aannemelijk dat dit zal leiden tot blootstellingen die een suboptimaal antiviraal effect tot gevolg hebben. Hepatitis B bij de moeder is geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding wanneer de pasgeborene adequaat behandeld wordt om hepatitis B bij de geboorte te voorkomen. Er is geen bewijs dat de lage concentratie van lamivudine in moedermelk tot bijwerkingen leidt in kinderen die borstvoeding krijgen. Daarom kan het geven van borstvoeding door zogende moeders die met lamivudine behandeld worden voor HBV overwogen worden, waarbij rekening gehouden moet worden met het voordeel van het krijgen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw. Wanneer er HBV-overdracht is door de moeder, ondanks adequate profylaxe, moet overwogen worden te stoppen met het geven van borstvoeding om het risico van het ontstaan van lamivudineresistente mutanten in het kind te reduceren.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies bij dieren lieten geen effect zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Mitochondriale disfunctie:

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is in vitro en in vivo aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij zuigelingen die in utero en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat malaise en vermoeidheid zijn gemeld tijdens de behandeling met lamivudine. Met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van

lamivudine moet rekening worden gehouden wanneer de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De incidentie van bijwerkingen en abnormale laboratoriumwaarden (met uitzondering van verhoogde ALT- en CK-waarden, zie hieronder) was vergelijkbaar bij de met placebo en de met lamivudine behandelde patiënten. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren malaise en vermoeidheid, infecties van de luchtwegen, onaangenaam gevoel aan keel en amandelen, hoofdpijn, onaangenaam gevoel en pijn in de buikstreek, misselijkheid, braken en diarree.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Er is alleen een frequentie categorie toegekend aan die bijwerkingen waarvan minstens vermoed wordt dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat met lamivudine. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentie categorieën toegewezen aan de bijwerkingen zijn grotendeels gebaseerd op de ervaringen uit klinisch onderzoek, waarbij in totaal 1.171 patiënten met chronische hepatitis B 100 mg lamivudine ontvingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
niet bekend	trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen:	
zelden	angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
zeer vaak	verhoogde ALT-waarden (zie rubriek 4.4)
Exacerbaties van hepatitis, primair opgespoord door serum-ALT-verhogingen, zijn gemeld gedurende behandeling en bij staken van lamivudine. In de meeste gevallen waren deze spontaan reversibel, er zijn echter enkele gevallen met een fatale afloop waargenomen (zie rubriek 4.4).	
Huid- en onderhuidaandoeningen	
vaak	rash, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	verhoging van CPK-waarden
vaak	spieraandoeningen, inclusief myalgie en krampen*
niet bekend	rabdomyolyse

* In fase III onderzoek was de waargenomen frequentie in de groep die behandeld werd met lamivudine niet groter dan in de placebogroep

Pediatrische patiënten

Op basis van beperkte aantallen gegevens bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 17 jaar waren er in vergelijking met volwassenen geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Andere bijzondere patiëntengroepen

Bij patiënten met een HIV-infectie zijn gevallen van pancreatitis en perifere neuropathie (of paresthesie) gemeld. Bij patiënten met chronische hepatitis B was er geen verschil in de incidentie van deze verschijnselen tussen de met lamivudine en de met placebo behandelde patiënten.

Gevalen van lactaatacidose, die in sommige gevallen fataal waren en meestal gepaard gaan met ernstige hepatomegalie en leversteatose, zijn gemeld bij het gebruik van een combinatietherapie van nucleoside-analogen bij patiënten met een HIV-infectie. Er zijn zeldzame meldingen van lactaatacidose bij patiënten, die behandeld werden met lamivudine tegen hepatitis B.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

4.9 Overdosering

Bij acute dierstudies resulteerde toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen niet in enige orgaan toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de consequenties van ingestie van acute overdoses bij mensen. Er traden geen fataliteiten op en patiënten herstelden. Geen specifieke verschijnselen of symptomen zijn geïdentificeerd na zo'n overdosis.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gevolgd en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast waar nodig. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosering, hoewel dit niet is onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie – antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide-reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05AF05.

Lamivudine is een antiviraal middel, dat actief is tegen het hepatitis B-virus in alle onderzochte cellijnen en in experimenteel geïnfecteerde dieren.

Lamivudine wordt zowel in geïnfecteerde als in niet-geïnfecteerde cellen omgezet in het trifosfaat (TP) derivaat, dat de actieve vorm is van het moedermolecuul. De intracellulaire halfwaardetijd van het trifosfaat in hepatocyten bedraagt in vitro 17-19 uur. Lamivudine-TP gedraagt zich als een substraat voor het HBV virale polymerase.

De verdere vorming van viraal DNA wordt geblokkeerd door incorporatie van lamivudine-TP in de keten en de daaropvolgende beëindiging van de keten.

Lamivudine-TP interfereert niet met het normale cellulaire metabolisme van het deoxynucleotide. Het is ook slechts een zwakke remmer van het DNA polymerase alfa en bèta in zoogdieren. Voorts heeft lamivudine-TP weinig effect op de DNA-inhoud van een zoogdiercel.

Bij tests naar mogelijke effecten van de werkzame stof op de structuur van de mitochondriën, de DNA inhoud en functie, mist lamivudine elk merkbaar toxisch effect. Het heeft een erg laag vermogen om de DNA-inhoud van de mitochondriën te verminderen, wordt niet permanent ingebouwd in het DNA van de mitochondriën en fungeert niet als een remmer van het mitochondriale DNA polymerase gamma.

Klinische ervaring

Ervaring bij patiënten met HBeAg-positieve CHB en een gecompenseerde leveraandoening

Bij gecontroleerde studies leidde behandeling met lamivudine gedurende 1 jaar tot significante onderdrukking van HBV DNA replicatie (34-57 % van de patiënten zat onder de detectielimiet [Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1,6 pg/ml]), normalisatie van ALT waarden (40-72 % van de patiënten), inductie van HBeAg-seroconversie (verlies aan HBeAg en HBeAb-detectie van HBV DNA verlies [middels conventionele assay], 16-18 % van de patiënten), verbetering van histologie (38-52 % van de patiënten had een vermindering van ≥ 2 punten in de

Knodell Histologische Activiteiten Index [HAI]) en vermindering van progressie naar fibrose (bij 3-17 % van de patiënten) en progressie naar cirrose.

Voortzetting van de behandeling met lamivudine voor nog eens 2 jaar bij patiënten waarbij HBeAg/seroconversie tijdens het eerste jaar van gecontroleerde studie niet was bereikt, resulteerde in verdere verbetering ten aanzien van de vorming van fibrosebandjes,. Bij patiënten met YMDD-mutant HBV vertoonden 41/82 (50 %) van de patiënten een verbetering ten aanzien van leverontsteking, bij patiënten zonder YMDD-mutant HBV was dat 40/56 (71 %). Verbetering ten aanzien van de vorming van fibrosebandjes kwam voor bij 19/30 (63 %) van de patiënten zonder YMDD-mutant en bij 22/44 (50 %) van de patiënten met de mutant. Vijf procent (3/56) van de patiënten zonder de YMDD-mutant en 13 % (11/82) van de patiënten met YMDD-mutant gaven een verslechtering te zien in leverontsteking in vergelijking met de toestand voor behandeling. Progressie naar cirrose kwam voor bij 4/68 (6 %) van de patiënten met de YMDD-mutant, terwijl geen van de patiënten zonder de mutant progressie te zien gaven naar cirrose.

Bij een verlengingsstudie bij Aziatische patiënten (NUCB3018) waren de HBeAg-seroconversie-snelheid en de ALT normalisatiesnelheid na 5 jaar behandelperiode respectievelijk 48 % (28/58) en 47 % (15/32). HBeAg-seroconversiewaarden waren verhoogd bij patiënten met verhoogde ALT waarden; 77 % (20/26) van de patiënten met ALT waarden van voor de behandeling van > 2x ULN vertoonden seroconversie. Na 5 jaar hadden alle patiënten HBV DNA niveaus die onder de detectielimiet vielen of die lager waren dan de niveaus van voor de behandeling.

De overige resultaten van de studie zijn per YMDD-mutantstatus samengevat in Tabel 1.

Tabel 1: Resultaten van de werkzaamheid na 5 jaar per YMDD-status (Aziatische Studie) NUCB3018

<i>YMDD-mutant HBV status</i>	Patiënten, % (aantal)	
	YMDD ¹	Non-YMDD ¹
<u>HbeAg-seroconversie</u>		
- Alle patiënten	38 (15/40)	72 (13/18)
- Baseline ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Baseline ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Niet detecteerbaar HBV-DNA</u>		
- Baseline ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Week 260 ⁴	8 (2/25)	0
negatief	92 (23/25)	100 (4/4)
positief < baseline	0	0
positief > baseline		
<u>ALT normalisatie</u>		
- Baseline	28 (11/40)	33 (6/18)
normaal	73 (29/40)	67 (12/18)
boven normaal		
- Week 260	46 (13/28)	50 (2/4)
normaal	21 (6/28)	0
boven normaal < baseline	32 (9/28)	50 (2/4)
boven normaal > baseline		

1 Patiënten aangeduid als 'YMDD-mutant' waren degenen die $\geq 5\%$ YMDD-mutant HBV hadden op enig jaarlijks tijdstip gedurende de periode van 5 jaar. Patiënten gecategoriseerd als niet-YMDD-mutant waren degenen die $> 95\%$ wild-type HBV hadden op elk jaarlijks tijdstip gedurende de studieperiode van 5 jaar.

2 Bovenlimiet van normaalwaarde

3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD $< 1,6$ pg/ml)

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0,7 Meq/ml)

Vergelijkende gegevens op basis van de YMDD-status waren ook beschikbaar voor de histologische beoordeling, maar slechts tot 3 jaar. Bij patiënten met de YMDD-mutant HBV gaf 18/39 (46 %) een verbetering te zien in de necrotische ontstekingsactiviteit en 9/39 (23 %) een verslechtering. Bij patiënten zonder de mutant gaf 20/27 (74 %) een verbetering te zien in de necrotische ontstekingsactiviteit en 2/27 (7 %) een verslechtering.

Volgend op HBeAg-seroconversie, zijn de serologische respons en klinische remissie over het algemeen blijvend na het stoppen met lamivudine. Recidive na seroconversie kan echter optreden. Bij een lange termijn follow-up onderzoek bij patiënten die eerder seroconversie ondergaan hadden en gestopt waren met lamivudine, trad late virologische recidive op bij 39 % van de deelnemers. Daarom moeten patiënten periodiek worden gecontroleerd om te bepalen of serologische en klinische respons zijn behouden. Bij patiënten die geen aanhoudende serologische respons hebben, moet worden overwogen om de behandeling te hervatten met ofwel lamivudine of met een alternatief antiviraal middel om opnieuw klinische controle van HBV te bereiken.

Bij patiënten die, na het afbreken van de één jaar durende behandeling, tot 16 weken gevolgd werden, werden frequenter verhoogde ALT-waarden geobserveerd bij patiënten die lamivudine gekregen hadden dan bij patiënten die placebo hadden gekregen. Tabel 2 geeft een vergelijking van de ALT-waarden na behandeling tussen week 52 en week 68 bij patiënten bij wie de behandeling was afgebroken op week 52 en bij patiënten uit dezelfde studie die placebo ontvingen gedurende de hele behandeling. Het aandeel patiënten dat na de behandeling een verhoging van de ALT waarden hadden, geassocieerd met een verhoging van de bilirubine waarden, was klein en vergelijkbaar bij patiënten die lamivudine of placebo ontvingen.

Tabel 2: Verhoogde ALT-waarden na het afbreken van de behandeling in 2 placebogecontroleerde studies bij volwassenen

Abnormale Waarde	Patiënten met verhoogde ALT-waarden/ Patiënten met bevindingen*	
	Lamivudine	Placebo
ALT ≥ 2 x basiswaarde	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x basiswaarde†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x basiswaarde en absolute ALT > 500 IE/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x basiswaarde; en bilirubine > 2 x ULN en ≥ 2 x basiswaarde	1/137 (0.7 %)	1/116 (0.9 %)

* Elke patiënt kan in één of meer groepen vertegenwoordigd zijn

† Vergelijkbaar met toxiciteitsgraad 3 in overeenstemming met de aangepaste WHO criteria

ULN = Upper limit of normal (bovengrens van de normaalwaarde)

Ervaring bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB

Initiële gegevens geven aan dat de werkzaamheid van lamivudine bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB vergelijkbaar is met die bij patiënten met HBeAg-positieve CHB, met bij 71 % van de patiënten een suppressie van het HBV DNA tot onder de detectielimiet van het assay, bij 67 % ALT-normalisatie en bij 38 % een verbetering in de HAI na een jaar behandeling. Wanneer de behandeling met lamivudine werd gediscussieerd trad bij het grootste deel van de patiënten (70 %) weer virusreproductie op. Er zijn gegevens beschikbaar van een studie naar de vervolgbehandeling bij HBeAg-negatieve patiënten (NUCAB3017) die behandeld waren met lamivudine. In deze studie trad na twee jaar behandeling ALT-normalisatie op en zakten de HBV DNA waarden tot onder de

detectielimiet bij respectievelijk 30/69 (43 %) en 32/68 (47 %) van de patiënten, daarnaast trad een verbetering op van de necrotische ontstekingscore bij 18/49 (37 %) van de patiënten. Bij patiënten zonder YMDD-mutant HBV vertoonden 14/22 (64 %) een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 1/22 (5 %) van de patiënten vertoonden een verslechtering in vergelijking met de toestand voor behandeling. Bij patiënten met de mutant vertoonden 4/26 (15 %) van de patiënten een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 8/26 (31 %) van de patiënten verslechterden in vergelijking met de toestand voor behandeling. Geen van de patiënten in beide groepen gaf progressie naar cirrose te zien.

Frequentie van optreden van YMDD-mutant HBV en het effect op de behandelingsrespons:

Lamivudine monotherapie resulteert in de selectie van YMDD-mutant HBV in ongeveer 24 % van de patiënten na een jaar therapie, oplopend tot 69 % na 5 jaar therapie. Ontwikkeling van de YMDD-mutant wordt geassocieerd met verminderde respons op de behandeling bij sommige patiënten, zoals aangetoond door verhoogde HBV DNA niveaus en verhoogde ALTwaarden ten opzichte van de niveaus bij voorgaande therapieën, verergering van signalen en symptomen van hepatitis en/of verslechtering van hepatische necrotische ontstekingen. Gezien het risico op YMDD-mutant-HBV is het handhaven van lamivudine monotherapie niet aangewezen bij patiënten met een detecteerbare serum-HBV-DNA bij of na 24 weken behandeling (zie rubriek 4.4).

In een retrospectieve studie, waarin de factoren bepaald werden die geassocieerd waren met een doorbraak van HBV-DNA, werden 159 Aziatische HBeAg-positieve patiënten behandeld met lamivudine en gevolgd gedurende een mediane periode van bijna 30 maanden. De patiënten met HBV-DNA niveaus hoger dan 200 kopieën/ml na 6 maanden (24 weken) behandeling met lamivudine hadden een kans van 60 % op het ontwikkelen van de YMDD mutant vergeleken met 8 % bij degenen met HBV-DNA-niveaus lager dan 200 kopieën/ml na 24 weken behandeling met lamivudine. Het risico op het ontwikkelen van de YMDD mutant was 63 % versus 13 % met een cut-off van 1.000 kopieën/ml (NUCB3009 en NUCB3018).

Ervaring bij CHB-patiënten met een gedecompenseerde leveraandoening

Placebo-gecontroleerde studies worden als ongeschikt beschouwd bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte en zijn niet uitgevoerd. In niet-gecontroleerde studies waarbij lamivudine werd toegediend voor en tijdens levertransplantatie werd effectieve HBV DNA-suppressie en ALT-normalisatie aangetoond. Bij voortzetting van de lamivudine-therapie na transplantatie was er een verlaagde herinfectie van het transplantaat door HBV, verhoogd HBsAg verlies en een eenjaars overlevingspercentage van 76-100 %.

Zoals verwacht vanwege de samengaande immunosuppressie was de mate van ontstaan van de YMDD-mutant HBV na 52 weken behandeling hoger (36 %-64 %) bij de levertransplantatiepopulatie dan bij de immunocompetente CHB patiënten (14 %-32 %).

Ervaring bij patiënten met voortgeschreden vorming van fibrosebandjes of cirrose

In een placebogecontroleerde studie bij 651 patiënten met klinisch gecompenseerde CHB en histologisch aangetoonde vorming van fibrosebandjes of cirrose verminderde de behandeling met lamivudine significant (gemiddelde duur 32 maanden) de snelheid van de algehele ziektevoortgang (34/436, 7,8 % voor lamivudine versus 38/215, 17,7 % voor placebo, $p=0,001$), wat zich uit in een significante vermindering van het aandeel patiënten met verhoogde Child-Pugh scores (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) of die hepatocellulair carcinoma ontwikkelden (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). De snelheid van de algehele ziektevoortgang was hoger in de lamivudinegroep bij patiënten met aantoonbaar YMDD-mutant HBV DNA (23/209, 11%) in vergelijking met die zonder aantoonbaar YMDD-mutant HBV (11/221, 5 %). Ziektevoortgang bij YMDD-patiënten in de lamivudinegroep was echter lager dan de ziektevoortgang in de placebogroep (respectievelijk 23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Aangetoonde HBeAg-seroconversie kwam voor bij 47 % (118/252) van de patiënten behandeld met lamivudine en 93 % (320/345) van de patiënten behandeld met lamivudine werden HBV DNA negatief (VERSANT [versie 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml.) tijdens de studie.

Ervaring bij kinderen en adolescenten

Lamivudine is toegediend aan kinderen en adolescenten in een placebogecontroleerde studie bij 286 gecompenseerde CHB-patiënten in de leeftijd van 2 tot 17 jaar. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met minimale hepatitis B. Bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar werd een dosering van 3 mg/kg eenmaal daags (tot een maximum van 100 mg per dag) en bij adolescenten vanaf 12 jaar werd een dosering van 100 mg eenmaal daags gebruikt. Deze dosering dient verder te worden onderzocht. Het verschil in de HBeAg-seroconversiepercentages (verlies van HBeAg en HBV-DNA met HBeAb-detectie) tussen de placebobehandeling en de lamivudinebehandeling was niet significant in deze populatie (percentages na één jaar waren 13 % [12/95] bij placebo versus 22 % [42/191] bij lamivudine; $p=0,057$). De incidentie van de YMDD-mutant HBV was vergelijkbaar met die gevonden in volwassenen, variërend van 19 % in week 52 oplopend tot 45 % bij patiënten die continu behandeld waren gedurende 24 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maag-darmstelsel en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85 %. Na orale toediening is de gemiddelde tijd (t_{max}) nodig om de maximale serumconcentratie (C_{max}) te bereiken ongeveer een uur. Bij therapeutische doseringen, bijvoorbeeld 100 mg eenmaal daags, is de C_{max} in de orde van 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ en de laagste spiegels waren 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteerde in een uitstel van de t_{max} en een afname van de C_{max} (afname tot 47 %). De mate waarin lamivudine werd geabsorbeerd (gebaseerd op de AUC)

werd echter niet beïnvloed. Lamivudine kan daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume van lamivudine 1,3 l/kg te zijn. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en een lage plasma-eiwitbinding aan albumine. Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en de cerebrospinale vloeistof (CSF) bereikt. De gemiddelde verhouding CSF-/serumconcentratie voor lamivudine 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12.

Biotransformatie

Lamivudine wordt voornamelijk via renale excretie uitgescheiden als onveranderde werkzame stof. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10 %) en de lage plasma-eiwitbinding.

Eliminatie

De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,3 l/u/kg. De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 5 tot 7 uur. Het merendeel van de lamivudine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine via glomerulaire filtratie en actieve secretie (organisch kationtransportsysteem). Renale klaring draagt voor ca. 70 % bij aan de eliminatie van lamivudine.

Speciale populaties

Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie laten zien dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door renale dysfunctie. Een verlaging van de dosering bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min is nodig (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van lamivudine wordt niet beïnvloed door een verminderde leverfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan laten zien dat een verminderde leverfunctie geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van lamivudine, tenzij het gepaard gaat met verminderde nierfunctie.

Het farmacokinetisch profiel van lamivudine bij oudere patiënten suggereert dat normale veroudering met de daarmee gepaard gaande achteruitgang van de nier geen klinisch significant effect heeft op de blootstelling aan lamivudine, behalve bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werd toediening van lamivudine in hoge dosering niet geassocieerd met enige belangrijke orgaan toxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met een incidentele afname in het levergewicht. Een afname in het aantal erythrocyten en neutrofielen werden geïdentificeerd als het effect, waarvan het het meest waarschijnlijk is dat het van klinisch belang is. De effecten werden niet vaak gezien in klinische studies.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muislymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch bij doseringen die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 60-70 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaconcentraties. Aangezien de *in vitro* mutagene activiteit van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in vivo* tests, kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico betekent voor patiënten die behandeling ondergaan.

Reproductiestudies in dieren hebben geen bewijs geleverd voor teratogeniteit en lieten geen effect zien op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Lamivudine veroorzaakt een vroeg-embryonale letaliteit na toediening aan zwangere konijnen bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met die welke in de mens worden bereikt, maar niet bij ratten, zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling.

De resultaten van carcinogeniteitsstudies in ratten en muizen gedurende een lange termijn toonden geen carcinogene potentie van lamivudine aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titaniumdioxide E171
Macrogol 400
Polysorbaat 80
Geel ijzeroxide E172
Rood ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen:

Witte ondoorschijnende PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 28, 30, 84 of 100 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainers:

Witte ondoorschijnende HDPE-tablettencontainer met witte ondoorschijnende polyethylenen kindveilige schroefdop met inductieverzegeling.

Verpakkingsgrootte van 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/566/001 – 28 tabletten
EU/1/09/566/002 – 30 tabletten
EU/1/09/566/003 – 84 tabletten
EU/1/09/566/004 – 100 tabletten
EU/1/09/566/005 – 60 tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 09 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva 100 mg filmomhulde tabletten.
Lamivudine.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Blisterverpakkingen:
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Primaire verpakking (blistervelie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva 100 mg filmomhulde tabletten.
Lamivudine.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TEVA B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Tablettencontainer

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva 100 mg filmomhulde tabletten.
Lamivudine.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablettencontainer:
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/566/005 – 60 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking (doos):
Lamivudine Teva 100 mg

Primaire verpakking (flesetiket):
Indien geen buitenverpakking wordt gebruikt
Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Buitenverpakking (doos):
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

Primaire verpakking (flesetiket):
Indien geen buitenverpakking wordt gebruikt
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Buitenverpakking (doos):
PC:
SN:
NN:

Primaire verpakking (flesetiket):

Indien geen buitenverpakking wordt gebruikt

PC:

SN:

NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lamivudine Teva 100 mg filmomhulde tabletten

lamivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lamivudine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lamivudine Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in dit middel is lamivudine.

Dit middel wordt gebruikt om langdurige (chronische) hepatitis B-infecties bij volwassenen te behandelen.

Lamivudine Teva is een antiviraal geneesmiddel dat het hepatitis B-virus onderdrukt. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen die *nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers (NRTI's)* worden genoemd.

Hepatitis B is een virus dat de lever infecteert, dat langdurige (chronische) infectie veroorzaakt, en dat kan leiden tot leverschade. Dit middel kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de lever is beschadigd maar nog wel normaal functioneert (*gecompenseerde leverziekte*).

Een behandeling met Lamivudine Teva kan de hoeveelheid hepatitis B-virus in uw lichaam verlagen. Dit zou moeten leiden tot een vermindering van de schade aan uw lever en tot een verbetering van uw leverfunctie. Niet iedereen reageert op dezelfde manier op een behandeling met dit middel. Uw arts zal met bloedtesten regelmatig controleren of uw behandeling werkt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat dit bij u het geval is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sommige patiënten die dit middel of andere soortgelijke middelen gebruiken, lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van deze extra risico's als u:

- ooit andere **leveraandoeningen**, zoals hepatitis C, heeft gehad

- ernstig **overgewicht** heeft (dit geldt vooral als u een vrouw bent).
- ➔ **Overleg met uw arts als een van bovengenoemde punten op u van toepassing is.** Het kan zijn dat u extra controles, inclusief bloedtesten, nodig heeft wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. **Zie rubriek 4 voor meer informatie** over de risico's.

Stop niet met het gebruik van Lamivudine Teva zonder advies aan uw arts gevraagd te hebben. Het risico bestaat namelijk dat uw hepatitis dan weer verergert. Als u stopt met het gebruik van Lamivudine Teva, zal uw arts gedurende ten minste de eerste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever. Zie rubriek 3 voor meer informatie over hoe dit middel moet worden gebruikt.

Let op belangrijke symptomen

Sommige patiënten die geneesmiddelen tegen een hepatitis B-infectie gebruiken, ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn. U moet weten op welke belangrijke klachten en symptomen u moet letten terwijl u Lamivudine Teva gebruikt.

- ➔ Lees de informatie "Andere mogelijke bijwerkingen van de behandeling van hepatitis B" in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Bescherm andere mensen

Een hepatitis B-infectie wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of via overdracht van geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door injectienaalden van elkaar te gebruiken).

Lamivudine Teva zal niet voorkómen dat u de hepatitis B-infectie doorgeeft aan andere mensen. Om andere mensen te beschermen zodat deze niet geïnfecteerd worden met hepatitis B:

- **gebruik een condoom** tijdens oraal of penetrerend seksueel contact
- **vermijd het contact met bloed van iemand anders** – deel bijvoorbeeld nooit naalden met anderen

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lamivudine Teva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Vergeet niet uw arts of apotheker te vertellen wanneer u een nieuw geneesmiddel gaat gebruiken in de periode waarin u dit middel gebruikt.

De hieronder vermelde geneesmiddelen mogen niet samen met Lamivudine Teva gebruikt worden:

- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen) die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
 - andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, middelen die worden gebruikt voor de behandeling van een **HIV-infectie** (wordt soms het aidsvirus genoemd)
 - emtricitabine (gebruikt voor de behandeling van HIV- of hepatitis B-infectie)
 - cladribine, een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van **haarcelleukemie**.
- ➔ **Vertel het uw arts** wanneer u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

- ➔ **Neem dan contact op met uw arts** over de voordelen en de risico's van het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Stop niet met de Lamivudine Teva behandeling zonder advies van uw arts.

Borstvoeding

Lamivudine Teva kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of erover denkt borstvoeding te gaan geven:

➔ **Vertel het uw arts** voordat u Lamivudine Teva gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Door dit middel kunt u zich moe gaan voelen, wat uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

➔ Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines tenzij u er zeker van bent dat u er niet door wordt beïnvloed.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Houd regelmatig contact met uw arts.

Lamivudine Teva helpt bij het onder controle houden van uw hepatitis B-infectie. U moet dit middel iedere dag gebruiken om de infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt.

➔ **Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Lamivudine Teva** zonder advies van uw arts.

Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?

De gebruikelijke dosering voor Lamivudine Teva is één tablet (100 mg lamivudine) 1 keer per dag.

Als u nierproblemen hebt, kan het nodig zijn dat uw arts een lagere dosis voorschrijft. Er is een Lamivudine drank beschikbaar voor patiënten die een lagere dan de gebruikelijke dosering nodig hebben, of die geen tabletten kunnen innemen.

➔ **Vertel het uw arts** als dit bij u het geval is.

Als u al een ander geneesmiddel met lamivudine gebruikt voor een HIV-infectie, zal uw arts doorgaan u te behandelen met de hogere dosering (meestal tweemaal daags 150 mg), omdat de dosering van lamivudine in Lamivudine Teva (100 mg) onvoldoende is om een HIV-infectie te behandelen. Als u van plan bent uw HIV-behandeling te veranderen, bespreek deze verandering dan eerst met uw arts.

De tablet moet heel worden ingenomen, met een beetje water. U kunt Lamivudine Teva met of zonder voedsel innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Het per ongeluk innemen van teveel tabletten Lamivudine Teva geeft waarschijnlijk geen ernstige problemen. Als u per ongeluk te veel inneemt, vertel dat dan aan uw arts of uw apotheker of neem contact op met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u dit bemerkt. Ga daarna door met uw gewone behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Lamivudine Teva zonder uw arts te raadplegen. Het risico bestaat dat uw hepatitis dan verergert (*zie rubriek 2*). Als u stopt met het gebruik van dit middel, zal uw arts gedurende ten minste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zowel de bijwerkingen die hieronder vermeld staan voor dit middel als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de behandeling van hepatitis B ontstaan.

→ Het is belangrijk de informatie te lezen die vermeld staat onder “Andere mogelijke bijwerkingen van de behandeling van hepatitis B”.

Bijwerkingen die vaak gemeld werden bij klinisch onderzoek met Lamivudine Teva zijn vermoeidheid, luchtweginfecties, een onaangenaam gevoel in de keel, hoofdpijn, maagproblemen en maagpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, verhogingen van leverenzymen en enzymen die in de spieren worden geproduceerd (*zie verderop*).

Allergische reacties

Deze reacties zijn zeldzaam (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 personen**). De symptomen hiervan zijn:

- zwelling van oogleden, gezicht of lippen
 - problemen met slikken of ademen
- **Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u deze symptomen krijgt. **Stop met het gebruik van Lamivudine Teva.**

Bijwerkingen die vermoedelijk veroorzaakt worden door Lamivudine Teva

Een zeer vaak voorkomende bijwerking (deze kan voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen**) die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van sommige leverenzymen (*transaminases*). Dit kan wijzen op een leverontsteking of leverschade

Een vaak voorkomende bijwerking (deze kan voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen**) is:

- krampen en spierpijn
- huiduitslag of netelroos (bultjes) ergens op uw lichaam

Een vaak voorkomende bijwerking die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van een in de spieren geproduceerd enzym (*creatinefosfokinase*). Dit kan erop wijzen dat lichaamsweefsel is beschadigd.

Overige bijwerkingen

Deze zijn opgetreden bij een zeer klein aantal mensen, maar de precieze frequentie ervan is onbekend.

- afbraak van spierweefsel
- een verergering van leverziekte na het staken van dit middel of tijdens de behandeling als het hepatitis B-virus resistent wordt tegen dit middel. Dit kan bij sommige patiënten fataal zijn
- lactaatacidose (*zie de volgende rubriek, “Andere mogelijke bijwerkingen van de behandeling van hepatitis B”*)

Een bijwerking die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*).

Krijgt u last van bijwerkingen

→ neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van de behandeling van hepatitis B

Lamivudine Teva en soortgelijke middelen (NRTI's) kunnen andere aandoeningen veroorzaken tijdens de behandeling van hepatitis B.

Lactaatacidose is een zeldzame maar ernstige bijwerking

Bij sommige patiënten die Lamivudine Teva of andere geneesmiddelen (NRTI's) gebruiken, ontwikkelt zich een aandoening die lactaatacidose wordt genoemd, samen met een vergrote lever.

Lactaatacidose wordt veroorzaakt door een ophoping van melkzuur in het lichaam. Het is zeldzaam; als het optreedt, dan ontwikkelt deze aandoening zich meestal pas na een paar maanden van behandeling. Het kan levensbedreigend zijn en het uitvallen van interne organen veroorzaken.

Lactaatacidose komt vaker voor bij mensen met een leveraandoening, of bij mensen met ernstig overgewicht (obesitas), vooral bij vrouwen.

Verschijnselen die wijzen op de ontwikkeling van lactaatacidose zijn onder meer:

- **diepe, snelle, moeizame ademhaling**
- **sufheid**
- **gevoelloosheid of zwakheid van ledematen**
- **misselijkheid, braken**
- **maagpijn.**

Tijdens uw behandeling zal uw arts u controleren op verschijnselen van lactaatacidose. Als u een van de bovenstaande symptomen heeft of enig ander symptoom waarover u zich ongerust maakt:

➔ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking of doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen opmerkt in het uiterlijk van de tablet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lamivudine. Iedere film-omhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

- De andere stoffen in dit middel zijn
Tabletkern: Microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycollaat, magnesiumstearaat.
Filmomhulling: Hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol, polysorbaat 80, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Lamivudine Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oranje, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet – bedrukt met “L 100” aan de ene kant en blanco aan de andere kant.

Lamivudine Teva wordt geleverd in aluminium blisterverpakking met 28, 30, 84 of 100 tabletten of HDPE tablettencontainers met 60 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land beschikbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Danmark

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.