

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lamivudine Teva 100 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Oransje, kapselformet, bikonveks, filmdrasjert tablett – gravert med "L 100" på en side og glatt på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Lamivudine Teva er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos voksne med:

- kompensert leversykdom med bevis for aktiv virusreplikasjon, vedvarende forhøyet serum alaninaminotransferase (ALAT) nivå og histologiske bevis for aktiv leverinflammasjon og/eller fibrose. Oppstart av behandling med lamivudin skal kun vurderes når bruk av et alternativt legemiddel med høyere genetisk barriere for resistens ikke er tilgjengelig eller ikke er egnet (se pkt. 5.1).
- dekompensert leversykdom i kombinasjon med et annet legemiddel uten kryssresistens mot lamivudin (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lamivudine Teva bør initieres av lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt B.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dosering av Lamivudine Teva er 100 mg én gang daglig.

Hos pasienter med dekompensert leversykdom skal lamivudin alltid brukes i kombinasjon med et annet legemiddel uten kryssresistens mot lamivudin. Dette skal gjøres for å redusere risiko for resistens og for å oppnå hurtig viral suppressjon.

##### *Varighet av behandling*

Den optimale varigheten av behandlingen er ukjent.

- Hos pasienter med HBeAg positiv kronisk hepatitt B (KHB) uten cirrhose, bør behandling gis i minst 6-12 måneder etter bekreftet HBeAg serokonversjon (HBeAg og HBV DNA tap med HBeAb deteksjon) for å begrense risikoen for virologisk tilbakefall, eller inntil HBsAg serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum ALAT og HBV DNA-nivåer bør følges opp regelmessig etter seponering for å detektere ethvert forsinket virologisk tilbakefall.

- Hos pasienter med HBeAg negativ KHB ("pre-core" mutant) uten cirrhose, bør behandlingen administreres i det minste til HBs serokonversjon eller til dokumentert tap av effekt. Med forlenget behandling, er regelmessig revurdering anbefalt for å bekrefte at valgt behandling fortsatt er egnet for pasienten.
- Hos pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose og hos levertransplanterte resipienter er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen (se pkt. 5.1).

Om behandling med lamivudine avbrytes, bør pasienter periodisk monitoreres for tilbakevendende hepatitt (se pkt. 4.4).

#### *Klinisk resistens*

Hos pasienter med enten HBeAg positive eller HBeAg negative KHB kan utviklingen av YMDD (tyrosin-metionin-aspartat-aspartat) mutert HBV resultere i redusert terapeutisk respons av lamivudin. Dette ses som økning i HBV DNA og ALAT fra tidligere nivåer under behandlingen. For å redusere risiko for resistens hos pasienter som får lamivudin monoterapi, bør det basert på behandlingsretningslinjer vurderes et bytte til eller tillegg av et alternativt legemiddel uten kryssresistens overfor lamivudin dersom serum HBV DNA forblir detekterbar ved eller ut over 24 ukers behandling (se pkt. 5.1).

For behandling av pasienter som samtidig er infisert med HIV og som behandles med eller planlegger å behandles med lamivudin eller kombinasjonen lamivudin-zidovudin, bør dosen lamivudin forskrevet for HIV-infeksjonen (vanligvis 150 mg / to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler) opprettholdes.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Serumkonsentrasjoner (AUC) av lamivudin er forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av nedsatt renal clearance. Doseringen bør følgelig reduseres for pasienter med kreatinin clearance < 50 ml/minutt. Lamivudine Teva er ikke egnet for pasienter med behov for doser under 100 mg.

Tilgjengelig data fra pasienter under intermitterende hemodialyse (inntil 4 timer dialyse 2-3 ganger i uka), indikerer at det ikke er behov for ytterligere dosejusteringer under dialyse etter at den initiale dosereduksjonen av lamivudin er gjort for å korrigere for pasientens kreatinin clearance.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med leversvikt som venter på transplantasjon, viser at lamivudins farmakokinetikk ikke påvirkes signifikant ved nedsatt leverfunksjon. Basert på disse data, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon med mindre nedsatt nyrefunksjon foreligger samtidig.

##### *Eldre*

Hos eldre pasienter, har normal aldersbetinget nedgang i nyrefunksjonen ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for lamivudin, med unntak av pasienter med kreatinin clearance på < 50 ml/min.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Lamivudine Teva hos spedbarn, barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Lamivudine Teva kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Forverring av hepatittinfeksjonen

###### *Forverring under behandling*

Spontan forverring av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakterisert ved forbigående økning i serum ALAT. Etter oppstart med antiviral behandling kan ALAT øke hos noen pasienter ettersom serumnivå av HBV DNA synker. Hos pasienter med kompensert leversykdom var frekvensen av disse økningene i serum ALAT som regel ikke ledsaget av økning i konsentrasjon av bilirubin i serum eller tegn til hepatisk dekompenisering.

HBV virale subpopulasjoner med redusert følsomhet for lamivudin (YMDD mutert HBV) har blitt identifisert ved behandling over lengre tid. Hos noen pasienter kan utviklingen av YMDD mutert HBV føre til en forverring av hepatittinfeksjonen, primært oppdaget ved serum ALAT økninger og tilbakekomst av HBV DNA (se pkt. 4.2). Hos pasienter som har YMDD mutert HBV, bør det basert på behandlingsretningslinjer vurderes å bytte til eller legge til et annet legemiddel uten kryssresistens overfor lamivudin (se pkt. 5.1).

###### *Forverring etter seponering av behandlingen*

Akutt forverring av hepatitt har blitt observert hos pasienter som har seponert behandlingen av hepatitt B, og blir vanligvis detektert ved økning av serum ALAT og tilbakevinnende HBV DNA. I de kontrollerte fase 3 studiene hvor man fulgte opp pasientene som hadde fått ikke-aktiv behandling, ble det hyppigere observert økninger i ALAT verdier etter avsluttet behandling (mer enn 3 ganger baseline) hos pasienter som hadde fått lamivudin (21%) sammenlignet med pasienter som hadde fått placebo (8%). Andelen av pasienter som hadde økning i bilirubinnivå etter avsluttet behandling var derimot lav og tilsvarende for begge behandlingsarmene (se tabell 3 i pkt. 5.1). Blant pasientene som ble behandlet med lamivudin skjedde de fleste økningene i ALAT verdier etter avsluttet behandling mellom 8 og 12 uker etter avsluttet behandling. De fleste tilfellene har vært selvbegrensende, men noen fatale tilfeller har blitt observert. Om behandling med Lamivudine Teva avsluttes, bør pasientene regelmessig monitoreres både klinisk og ved vurdering av leverfunksjonstester i serum (ALAT- og bilirubinnivå) i minst fire måneder, og deretter så lenge det anses som klinisk nødvendig.

###### *Forverring hos pasienter med dekompensert cirrhose*

Levertransplanterte resipienter og pasienter med dekompensert cirrhose har en større risiko for aktiv virusreplikasjon. På grunn av den begrensede leverfunksjonen hos disse pasientene, kan reaktivering av hepatitt ved avbrytelse av lamivudinbehandling eller mangel på effekt under behandling indusere alvorlig og fatal dekompenasjon. Disse pasientene bør monitoreres for kliniske, virologiske og serologiske parametere forbundet med hepatitt B, lever- og nyrefunksjon, og antiviral effekt under behandling (minst hver måned). Om behandling avsluttes av en eller annen grunn, skal pasientene følges opp i minst 6 måneder. Laboratorieparametere som bør monitoreres inkluderer (som et minimum) serum ALAT, bilirubin, albumin, nitrogen innholdet i urea, kreatinin og virologisk status: HBV antigen/antistoff, og når mulig, serumkonsentrasjoner av HBV DNA. Pasienter som får tegn på leverinsuffisiens under eller etter behandling bør hensiktsmessig monitoreres hyppigere.

For pasienter som etter avsluttet behandling utvikler tegn på residiverende hepatitt er data utilstrekkelige vedrørende fordelene ved å gjenoppta lamivudinbehandling.

##### Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har vist *in vitro* og *in vivo* å forårsake en varierende grad av mitokondriell skade. Det har vært rapporter på mitokondriell dysfunksjon i spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt til nukleosidanaloger. Bivirkningene hovedsakelig rapportert er hematologiske sykdommer (anemi, nøytropeni), metabolske sykdommer (hyperlipasemi). Noen tilfeller av sen debut av neurologiske sykdommer har blitt rapportert (hypertoni, kramper og unormal adferd). Neurologiske sykdommer kan være forbigående eller varige. Ethvert barn eksponert *in utero*

for nukleosid- og nukleotidanaloger, bør ha klinisk eller laboratorieoppfølging og bli fullstendig undersøkt for mulig mitokondriell dysfunksjon i de tilfeller hvor relevante tegn eller symptomer eksisterer.

#### Pediatriisk populasjon

Lamivudin har blitt administrert til barn (2 år og eldre) og ungdommer med kompensert kronisk hepatitt B. På grunn av begrensede mengde data, er det for nåværende ikke anbefalt å administrere lamivudin til denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.1).

#### Delta hepatitt eller hepatitt C

Effekten av lamivudin hos pasienter som samtidig er infiserte med Delta hepatitt eller hepatitt C er ikke etablert og forsiktighet tilrådes.

#### Immunsuppressiv behandling

Det er begrenset med data om bruk av lamivudin hos HBeAg negative ("pre-core" mutant) pasienter og hos de som samtidig får immunsuppressiv behandling, inklusive kjemoterapi ved kreft. Lamivudin bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

#### Monitorering

Pasienter bør regelmessig monitoreres under behandling med Lamivudine Teva. Serumnivå av ALAT og HBV DNA bør monitoreres hver 3. måned, og hos HBeAg positive pasienter bør HBeAg undersøkes hver 6. måned.

#### Samtidig infeksjon med HIV

For behandling av pasienter som samtidig er infiserte med HIV og som tar eller som planlegger å behandles med lamivudin eller kombinasjonen lamivudin-zidovudin, bør dosen lamivudin som er forskrevet for HIV-infeksjonen (vanligvis 150 mg/ to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler) opprettholdes. For pasienter som samtidig er infisert med HIV og som ikke behøver antiretroviral behandling, er det risiko for HIV mutasjon når lamivudin brukes alene i behandlingen av kronisk hepatitt B.

#### Overføring av hepatitt B

Det er ingen informasjon tilgjengelig om overføring av hepatitt B virus fra mor til foster hos gravide kvinner som behandles med lamivudin. Anbefalte standardrutiner for hepatitt B virus immunisering av spedbarn bør følges.

Pasienter bør opplyses om at behandling med lamivudin ikke har vist å redusere risikoen for overføring av hepatitt B virus til andre, og følgelig bør egnede forsiktighetsregler følges.

#### Interaksjoner med andre legemidler

Lamivudine Teva bør ikke tas med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin (se pkt. 4.5).

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

#### Hjelpestoff

##### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Sannsynligheten for metabolske interaksjoner er lav på grunn av begrenset metabolisme og plasmaproteinbinding, samt nesten fullstendig renal eliminasjon av uforandret legemiddel.

Lamivudin elimineres hovedsakelig via aktiv organisk kationsekresjon. Muligheten for interaksjoner med andre legemidler som gis samtidig bør vurderes, særlig når hovedvei for eliminasjon er aktiv renal sekresjon via det organiske kationtransportsystemet, som for eksempel trimetoprim. Andre legemidler (for eksempel ranitidin, cimetidin) utskilles kun delvis via denne mekanismen og er vist ikke å interagere med lamivudin.

Det er lite trolig at legemidler som hovedsakelig blir utskilt enten via det aktive organiske aniontransportsystemet, eller ved glomerulær filtrasjon vil gi klinisk signifikante interaksjoner med lamivudin.

Administrasjon av trimetoprim/sulfametoksazol 160 mg/800 mg ga 40 % økning i lamivudin eksponering. Lamivudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol. Med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon, er ikke dosejustering nødvendig.

En moderat økning i  $C_{max}$  (28 %) for zidovudin ble observert ved samtidig inntak av lamivudin. Den totale eksponering (AUC) ble imidlertid ikke betydelig endret. Zidovudin hadde ingen effekt på lamivudins farmakokinetikk (se pkt. 5.2).

Lamivudin har ingen farmakokinetiske interaksjoner med interferon-alfa når de to legemidlene administreres samtidig. Det ble ikke observert noen alvorlige klinisk signifikante interaksjoner hos pasienter som tok lamivudin samtidig med vanlige immunsuppressive legemidler (f.eks. cyclosporin A). Imidlertid har ingen formelle interaksjonsstudier blitt utført.

#### *Emtricitabin*

På grunn av likheter bør ikke Lamivudine Teva administreres samtidig med andre cytidinanaloger som emtricitabin. Lamivudine Teva skal heller ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin (se pkt. 4.4).

#### *Kladribin*

*In vitro* lamivudin hemmer den intracellulære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin. Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

#### *Sorbitol*

Samtidig administrering av sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en 300 mg enkeltdose (daglig HIV dose voksne) av lamivudin mikstur, oppløsning resulterte i doseavhengige reduksjoner på 14 %, 32 % og 36 % ved lamivudineksponering ( $AUC_{\infty}$ ) og 28 %, 52 % og 55 % i  $C_{max}$  av lamivudin hos voksne. Unngå langvarig bruk av Lamivudine Teva samtidig med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåkning av HBV viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Dyrestudier med lamivudin viste en økning av tidlig embryonal død hos kaniner men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Lamivudin er vist å passere placenta hos menneske.

Tillgjengelige humandata fra Antiretroviral Pregnancy Registry med mer enn 1000 eksponeringer under første trimester og fra mer enn 1000 eksponeringer under andre og tredje trimester hos gravide kvinner indikerer ingen misdannelser eller foster/neonatale-effekter. Mindre enn 1 % av disse kvinnene var behandlet for HBV, mens majoriteten var behandlet for hiv, med høyere doser og med annen samtidig medisinerings. Lamivudine Teva kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Hos pasienter som blir behandlet med lamivudin og som deretter blir gravide bør muligheten for tilbakefall av hepatitt ved behandlingsavbrudd vurderes.

#### Amming

Basert på mer enn 200 mor/barn par som ble behandlet for HIV var serumkonsentrasjonen av lamivudin hos det diende barnet lav (mindre enn 4 % av maternale serumkonsentrasjoner) og progressivt synkende til udetekterbare nivåer når barnet ble 24 uker gammelt. Den totale mengden lamivudin som barnet får i seg er svært lav, og det er derfor sannsynlig at det gir en suboptimal antiviral effekt. Maternal hepatitt B er ikke en kontraindikasjon for amming dersom den nyfødte blir adekvat behandlet for hepatitt B fra fødselen. Det er ikke funnet holdepunkter for at den lave konsentrasjonen av lamivudin i morsmelken fører til bivirkninger hos det diende barnet. Amming kan derfor vurderes hos mødre som behandles med lamivudin for HBV. Det må gjøres en vurdering av barnets fordel av å amme, og morens fordel av behandling. Der det er maternal overføring av HBV til tross for adekvat profylakse, bør det vurderes å stoppe ammingen for å redusere risiko for utvikling av lamivudinresistente mutanter hos barnet.

#### Fertilitet

Reproduksjonsstudier hos dyr viser ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

#### Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har vist *in vitro* og *in vivo* å forårsake en varierende grad av mitokondriell skade. Det har vært rapporter på mitokondriell dysfunksjon i spedbarn eksponert in utero og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Pasienter bør informeres om at sykdomsfølelse og utmattelse har blitt rapportert under behandling med lamivudin. Den kliniske statusen til pasienten og bivirkningsprofilen til lamivudin må tas i betraktning under vurderingen av pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Forekomst av bivirkninger og unormale laboratoriefunn (med unntak av forhøyet ALAT og CPK, se nedenfor) var lik for pasienter behandlet med lamivudin og placebo. De mest vanlige rapporterte bivirkningene var sykdomsfølelse (malaise) og utmattelse (fatigue), luftveisinfeksjoner, ubehag i hals og tonsiller, hodepine, smerter og ubehag i buk, kvalme, oppkast og diaré.

#### Bivirkningstabell

Nedenfor er bivirkninger listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene omfatter kun de bivirkningene som er vurdert å muligens være kausalt relatert til lamivudin. Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $\leq 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvenskategoriene som bivirkningene er tildelt nedenfor er hovedsakelig basert på erfaringer fra kliniske studier som inkluderte totalt 1171 pasienter med kronisk hepatitt B som blir behandlet med 100 mg lamivudin.

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Ikke kjent	Trombocytopeni
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært sjeldne	Laktacidose
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Angioødem
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	

Svært vanlige	Forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.4)
Forverring av hepatittinfeksjonen, primært oppdaget ved forhøyede ALAT-verdier i serum, har blitt rapportert under behandling og etter seponering av lamivudin. De fleste tilfellene har vært selvbegrensende, men fatale tilfeller har vært observert svært sjeldent (se pkt. 4.4.).	
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett, pruritus
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Forhøyede CPK-verdier
Vanlige	Muskelsykdommer, inkludert myalgi og kramper*
Ikke kjent	Rabdomyolyse

\* Frekvens i fase 3 studier observert hos pasienter behandlet med lamivudin var ikke større enn frekvens observert for placebo.

#### Pediatrik populasjon

Basert på begrensede data hos barn i alderen 2 til 17 år, ble ingen nye sikkerhetsproblemer identifisert sammenlignet med voksne.

#### Andre spesielle populasjoner

Hos pasienter med HIV infeksjon har det blitt rapportert tilfeller av pankreatitt og perifer neuropati (eller parestesier). Hos pasienter med kronisk hepatitt B var det ingen observerte forskjeller i forekomst av disse hendelsene hos pasienter behandlet med lamivudin og placebo.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen spesielle tegn eller symptomer har blitt sett som følge av akutt overdose med lamivudin, bortsett fra de som er listet som bivirkninger.

Hvis overdosering inntreffer bør pasienten monitoreres, og nødvendig standard støttebehandling gis. Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes i behandling av overdosering, men dette har ikke blitt undersøkt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe – Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A F05

#### Virkningsmekanisme

Lamivudin er et antiviralt middel med aktivitet mot hepatitt B virus i alle cellelinjene som ble testet og i eksperimentelt infiserte dyr.

Lamivudin metaboliseres, både av infiserte og ikke-infiserte celler, til ett trifosfat (TP) derivat, som er den aktive formen av modersubstansen. Den intracellulære halveringstiden for trifosfatet i hepatocytter *in vitro* er 17-19 timer. Lamivudin-TP fungerer som et substrat for den HBV virale polymerasen.



Dannelsen av ytterligere viralt DNA blokkeres ved inkorporering av lamivudin-TP i kjeden, som resulterer i kjedeterminering.

Lamivudin-TP interfererer ikke med den normale cellulære deoksynukleotid metabolismen. Den er også bare en svak hemmer av pattedyrs DNA polymeraser alfa og beta. Dessuten, har lamivudin-TP liten effekt på DNA innhold i pattedyrs celler.

I tester som undersøker mulig effekt av legemidler på mitokondriestruktur, DNA innhold og funksjon, var lamivudin uten vesentlige toksiske effekter. Det har et veldig lavt potensial for å minske mitokondrie DNA innhold, det inkorporeres ikke permanent i mitokondrie DNA, og virker ikke som en hemmer av mitokondrie DNA polymerase gamma.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Erfaring hos pasienter med HBeAg positiv KHB og kompensert leversykdom*

I kontrollerte studier ble det vist at behandling med lamivudin i 1 år undertrykte betydelig HBV DNA replikasjon [34-57 % av pasientene hadde lavere verdier enn testens deteksjonsgrense (Abbott Genostics oppløsning for hybridiseringstest, LLOD < 1,6 pg/ml)], normaliserte ALAT nivå (40-72 % av pasientene), induerte HBeAg serokonversjon (HBeAg tap og HBeAb deteksjon med HBV DNA tap [ved konvensjonell analyse], 16-18 % av pasientene), forbedret histologi (38-52 % av pasientene hadde en  $\geq 2$  punktreduksjon på Knodells histologiske aktivitetsindex [HAI]) og reduserte progresjon av fibrose (hos 3-17 % av pasientene) og progresjon til cirrhose.

Pasienter som ikke oppnådde HBeAg serokonversjon etter 1 år i kontrollerte studier, og som fortsatte behandling med lamivudin i ytterligere 2 år hadde en forbedring i utviklingen av fibrose. Hos pasienter med YMDD mutert HBV hadde 41/82 (50 %) av pasientene en forbedring i leverinflammasjon, og av pasientene uten YMDD mutert HBV viste 40/56 (71 %) en forbedring. Forbedring i utviklingen av fibrose forekom hos 19/30 (63 %) av pasientene uten YMDD mutasjon og hos 22/44 (50 %) av pasientene med mutasjonen. Fem prosent (3/56) av pasientene uten YMDD mutasjonen og 13 % (11/82) av pasientene med YMDD mutasjon viste en forverring i leverinflammasjon sammenliknet med før behandling.

Progresjon til cirrhose forekom hos 4/68 (6 %) av pasientene med YMDD mutasjonen, mens ingen av pasientene uten mutasjonen utviklet cirrhose.

I en utvidet behandlingsstudie med asiatiske pasienter (NUCB3018) var forekomsten av HBeAg serokonversjon og ALAT normalisering etter den 5-årige behandlingsperioden henholdsvis 48 % (28/58) og 47 % (15/32). HBeAg serokonversjon var økt hos pasienter med forhøyede ALAT verdier; 77 % (20/26) av pasientene som før behandling hadde ALAT > 2 x ULN serokonverterte. Etter 5 år hadde alle pasientene enten upåviselig HBV DNA eller verdier som var lavere enn før behandling.

Flere resultater fra studien med status for YMDD mutasjon er oppsummert i tabell 1.

**Tabell 1: Effektivitetsresultater etter 5 år, med YMDD status (Asiastudien) NUCB3018**

<i>YMDD mutert HBV status</i>	<b>Pasienter, % (ant.)</b>			
	YMDD <sup>1</sup>		Ikke-YMDD <sup>1</sup>	
<b><u>HBeAg serokonversjon</u></b>				
- Alle pasienter	38	(15/40)	72	(13/18)
- Baseline ALAT $\leq 1$ x ULN <sup>2</sup>	9	(1/11)	33	(2/6)
- Baseline ALAT > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
<b><u>Upåviselig HBV DNA</u></b>				
- Baseline <sup>3</sup>	5	(2/40)	6	(1/18)
- Uke 260 <sup>4</sup> negativ	8	(2/25)	0	

positiv < baseline	92	(23/25)	100	(4/4)
positiv > baseline	0		0	
<b><u>ALAT normalisering</u></b>				
- Baseline				
normal	28	(11/40)	33	(6/18)
over normal	73	(29/40)	67	(12/18)
- Uke 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 Pasienter betegnet som YMDD muterte var de med  $\geq 5\%$  YMDD mutert HBV ved ethvert tidspunkt under den 5-årige perioden. Pasienter kategorisert som ikke-YMDD mutert var de med  $> 95\%$  vill-type HBV ved ethvert tidspunkt under den 5-årige studieperioden.

2 Upper limit of normal (øvre normalgrense).

3 Abbott Genostics oppløsning for hybridiseringstest (LLOD  $< 1,6$  pg/ml)

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

Sammenliknbare data ut i fra YMDD status var også tilgjengelig for histologiske undersøkelser, men kun opptil 3 år. Hos pasienter med YMDD mutert HBV hadde 18/39 (46 %) en forbedring i nekroinflammatorisk aktivitet og 9/39 (23 %) hadde en forverring. Hos pasienter uten mutasjonen hadde 20/27 (74 %) en forbedring i nekroinflammatorisk aktivitet og 2/27 (7 %) hadde en forverring.

Etter HBeAg serokonversjon vedvarer vanligvis serologisk respons og klinisk remisjon etter at behandlingen med lamivudin avsluttes. Tilbakefall etter serokonversjon kan imidlertid forekomme. I en langtids oppfølgingsstudie av pasienter som tidligere hadde serokonvertert og som hadde seponert lamivudin, forekom sent virologisk tilbakefall hos 39 % av pasientene. Følgelig bør pasienter periodisk monitoreres etter HBeAg serokonversjon for å bekrefte vedvarende serologiske og kliniske responser. Hos pasienter som ikke oppnår en vedvarende serologisk respons, bør det vurderes å gjenoppta behandling med enten lamivudin eller et annet antiviralt middel for å gjenopprette den kliniske kontrollen over HBV.

Hos pasienter som ble fulgt opp i inntil 16 uker etter å ha avsluttet behandling etter ett år, ble det hyppigere observert økninger i ALAT verdier etter avsluttet behandling hos pasienter som hadde fått lamivudin enn hos pasienter som hadde fått placebo. En sammenlikning av økning i ALAT verdi etter behandling mellom uke 52 og uke 68 er vist i tabell 2 for pasienter som avsluttet lamivudin ved uke 52, og pasienter i de samme studiene som fikk placebo i løpet av hele behandlingsperioden. Andelen av pasienter som hadde ALAT økninger assosiert med en økning i bilirubinnivå etter behandling var lav og lik for pasienter som enten hadde fått lamivudin eller placebo.

**Tabell 2: ALAT økning etter behandling i 2 placebo-kontrollerte studier av voksne**

Unormal verdi	Pasienter med ALAT økning/ Pasienter med avvikende verdier*	
	Lamivudin	Placebo
ALAT $\geq 2$ x baseline verdi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT $\geq 3$ x baseline verdi <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT $\geq 2$ x baseline verdi og absolutt ALAT $> 500$ IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT $\geq 2$ x baseline verdi; og bilirubin $> 2$ x ULN og $\geq 2$ x baseline verdi	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Hver pasient kan være representert i en eller flere kategorier.

<sup>†</sup>Sammenlignbart med en Grad 3 toksisitet i henhold til modifiserte WHO kriterier.

ULN = Upper limit of normal (øvre normalgrense).

### *Erfaring hos pasienter med HBeAg negativ KHB*

Initiale data indikerer at effekten av lamivudin hos pasienter med HBeAg negativ KHB er lik som hos pasienter med HBeAg positiv KHB, hvor 71 % av pasientene hadde lavere HBV DNA verdier enn testens deteksjonsgrense, 67 % hadde ALAT normalisering og 38 % hadde en forbedring i HAI-score etter 1 år med behandling. Når behandlingen med lamivudin ble avsluttet, fikk de fleste pasientene (70 %) tilbakefall av viral replikasjon. Data er tilgjengelig fra en utvidet behandlingsstudie av HBeAg negative pasienter (NUCAB3017) som ble behandlet med lamivudin. Etter 2 år med behandling i denne studien var ALAT normalisert hos 30/69 (43 %) av pasientene, HBV DNA var ikke påviselig hos 32/68 (47 %), og en forbedring i nekroinflammasjon-score ble sett hos 18/49 (37 %) av pasientene. Hos pasienter uten YMDD mutert HBV viste 14/22 (64 %) en forbedring i nekroinflammasjon-score og 1/22 (5 %) av pasientene viste en forverring, sammenliknet med før behandling. Hos pasienter med mutasjonen, viste 4/26 (15 %) av pasientene en forbedring i nekroinflammasjon-score og 8/26 (31 %) av pasientene viste en forverring, sammenliknet med før behandling. Ingen pasienter i noen av gruppene utviklet cirrhose.

### *Frekvens for utvikling av YMDD mutert HBV, og innvirkning på behandlingseffekten*

Lamivudin monoterapi resulterer i seleksjon av YMDD mutert HBV hos omtrent 24 % av pasientene etter ett år med behandling, og øker til 69 % etter 5 år med behandling. Utvikling av YMDD mutert HBV er assosiert med redusert respons på behandling hos noen pasienter som vises ved økt nivå av HBV DNA og ALAT i forhold til tidligere verdier under behandlingen, utvikling av tegn og symptomer på hepatitt og/eller forverring av nekroinflammatoriske funn i lever. På grunn av risikoen for YMDD mutert HBV, er det ikke anbefalt å fortsette med lamivudin monoterapi hos pasienter med detekterbar serum HBV DNA ved eller ut over 24 ukers behandling (se pkt. 4.4).

I en dobbeltblind studie av KHB pasienter med YMDD mutert HBV og kompensert leversykdom (NUC20904) med en redusert virologisk og biokjemisk respons for lamivudin (n=95), resulterte tilleggshandling med adefovirdipivoksil 10 mg én gang daglig til pågående behandling med lamivudin 100 mg i 52 uker i en median reduksjon i HBV DNA på 4,6 log<sub>10</sub> kopier/ml sammenliknet med en median økning på 0,3 log<sub>10</sub> kopier /ml hos de pasientene som fikk lamivudin som monoterapi. Normalisering av ALAT nivå forkom hos 31 % (14/45) av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling mot 6 % (3/47) som fikk lamivudin alene. Viral suppresjon ble opprettholdt (oppfølgingsstudie NUC20917) med kombinasjonsbehandling under andre året med behandling til uke 104, og pasientene hadde fortsatt forbedring i virologisk og biokjemisk respons.

I en retrospektiv studie for å bestemme faktorer assosiert med HBV DNA gjennombrudd ble 159 asiatiske HBeAg-positive pasienter behandlet med lamivudin og fulgt opp i en periode på median 30 måneder. De som hadde HBV DNA nivåer større enn 200 kopier/ml ved 6 måneders (24 uker) lamivudinbehandling hadde 60 % sjanse for å utvikle YMDD mutasjon sammenliknet med 8 % hos de med HBV DNA nivåer mindre enn 200 kopier/ml etter 24 ukers lamivudinbehandling. Risikoen for å utvikle YMDD mutasjon var 63 % vs. 13 % med en cut off på 1000 kopier/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

### *Erfaring hos pasienter med dekompensert leversykdom*

Placebokontrollerte studier av pasienter med dekompensert leversykdom har blitt ansett som upassende, og har ikke blitt gjennomført. I ikke-kontrollerte studier, hvor lamivudin ble administrert før og under transplantasjon, ble det vist effektiv HBV DNA undertrykkelse og ALAT normalisering. Når behandling med lamivudin fortsatte etter transplantasjonen, ble forekomsten av re-infeksjon med HBV i det transplanterte organ redusert, tap av HBsAg økte og ett års-overlevelsesraten ble 76-100 %.

Hos levertransplanterte pasienter ble det som forventet, på grunn av samtidig immunsuppresjon, sett en økt forekomst (36 % - 64 %) av YMDD mutert HBV etter 52 uker med behandling, sammenliknet med immunkompetente pasienter med KHB (14 % - 32 %).

40 pasienter (HBeAg negative eller HBeAg positive) med enten dekompensert leversykdom eller residiverende HBV etter levertransplantasjon og YMDD mutasjon ble inkludert i en åpen arm av studien NUC20904. 10 mg adefovirdipivoksil én gang daglig i tillegg til lamivudin 100 mg i 52 uker resulterte i en median reduksjon i HBV DNA på 4,6 log<sub>10</sub> kopier/ml. Forbedring i leverfunksjon ble

også sett etter et års behandling. Denne graden av viral suppresjon ble opprettholdt (oppfølgingsstudie NUC20917) med kombinasjonsbehandling gjennom andre år av behandling til uke 104. De fleste pasientene hadde forbedring i markører for leverfunksjon og hadde fortsatt klinisk nytte.

#### *Erfaring hos KHB pasienter med langtkommet fibrose eller cirrhose*

I en placebokontrollert studie av 651 pasienter med klinisk kompensert kronisk hepatitt B og histologisk bekreftet fibrose eller cirrhose reduserte lamivudin-behandling (median varighet på 32 måneder) betydelig forekomsten av samlet sykdomsutvikling (34/436, 7,8 % for lamivudin mot 38/215, 17,7 % for placebo,  $p=0,001$ ), vist ved en signifikant reduksjon i andelen av pasienter som hadde en økning i Child-Pugh scores (15/436, 3,4 % mot 19/215, 8,8 %,  $p=0,023$ ) eller utvikling av hepatocellulær karsinom (17/436, 3,9 % mot 16/215, 7,4 %,  $p=0,047$ ). Forekomsten av samlet sykdomsutvikling i lamivudin-gruppen var høyere for pasienter med påviselig YMDD mutert HBV DNA (23/209, 11 %) sammenliknet med de uten påviselig YMDD mutert HBV (11/221, 5 %). Imidlertid var sykdomsutvikling hos pasienter med YMDD i lamivudin-gruppen lavere enn sykdomsutviklingen i placebogruppen (henholdsvis 23/209, 11 % mot 38/214, 18 %). Bekreftet HBeAg serokonversjon forekom hos 47 % (118/252) av pasientene som ble behandlet med lamivudin, og 93 % (320/345) av pasientene som fikk lamivudin ble HBV DNA negative (VERSANT [versjon 1], bDNA test, LLOD < 0,7 MEq/ml) i løpet av studien.

#### *Erfaring hos barn og ungdom*

Lamivudin har blitt gitt til barn og ungdom med kompensert KHB i en placebokontrollert studie av 286 pasienter fra 2 til 17 år. Denne populasjonen bestod først og fremst av barn med minimal hepatitt B. En dose på 3 mg/kg en gang daglig (opptil maksimalt 100 mg daglig) ble brukt til barn fra 2 til 11 år, og en dose på 100 mg en gang daglig ble gitt til ungdom fra 12 år og oppover. Denne doseringen bør dokumenteres ytterligere. Forskjell i frekvensen av HBeAg serokonversjon (HBeAg og HBV DNA tap med HBeAb deteksjon) mellom placebo og lamivudin var ikke statistisk signifikant hos denne populasjonen (forekomst etter 1 år var 13 % (12/95) for placebo mot 22 % (42/191) for lamivudin;  $p=0,057$ ). Forekomsten av YMDD mutert HBV var lik den som ble observert for voksne, fra 19 % ved uke 52 opptil 45 % hos pasienter som ble behandlet kontinuerlig i 24 måneder.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lamivudin absorberes godt fra gastrointestinal traktus, og biotilgjengeligheten av lamivudin etter peroral administrering er hos voksne normalt mellom 80 og 85 %. Etter peroral administrering er den gjennomsnittlige tiden ( $t_{maks}$ ) til maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{maks}$ ) omtrent en time. Ved terapeutiske dose, for eksempel 100 mg en gang daglig, er  $C_{maks}$  i størrelsesorden 1,1-1,5 mikrogram/ml. Plasmakonsentrasjonen av lamivudin var 0,015-0,020 mikrogram/ml rett før den neste dosen ble gitt.

Samtidig administrering av lamivudin med mat resulterte i en forsinkelse av  $t_{maks}$  og en lavere  $C_{maks}$  (avtok med opptil 47 %). Mengden absorbert lamivudin (basert på AUC) ble imidlertid ikke påvirket, og derfor kan lamivudin tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet er i intravenøse studier vist å være 1,3 l/kg. Lamivudin har lineær farmakokinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser lav plasmaproteinbinding til albumin.

Begrenset mengde data viser at lamivudin passerer til sentralnervesystemet og når cerebrospinalvæsken (CSF). 2-4 timer etter oral administrasjon var det gjennomsnittlige lamivudin CSF/serum konsentrasjon forholdet ca 0,12.

### Biotransformasjon

Lamivudin utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Sannsynligheten for metabolske interaksjoner med lamivudin og andre legemidler er liten på grunn av liten grad av levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbindingsgrad.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca 0,3 l/t/kg. Den observerte halveringstiden for eliminasjon er 18 til 19 timer. Lamivudin utskilles hovedsakelig uforandret i urin via glomerulær filtrasjon og aktiv sekresjon (organisk kationtransportsystem). Renal clearance utgjør omtrent 70 % av lamivudins eliminasjon.

### Spesielle populasjoner

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det vist i studier at eliminasjonen av lamivudin påvirkes. Dosereduksjon hos pasienter med kreatinin clearance < 50 ml/min er nødvendig (se pkt. 4.2 ).

Lamivudins farmakokinetikk påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Begrenset mengde data fra pasienter som gjennomgår levertransplantasjon viser at nedsatt leverfunksjon ikke signifikant påvirker lamivudins farmakokinetikk, med mindre nedsatt nyrefunksjon foreligger samtidig.

Ut i fra den farmakokinetiske profilen for lamivudin hos eldre pasienter, tyder det på at normal aldring med nedsatt nyrefunksjon ikke har noen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av lamivudin, med unntak av pasienter med kreatinin clearance < 50 ml/min (se pkt. 4.2 ).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Administrasjon av høye doser lamivudin i toksisitetstudier på dyr ble ikke assosiert med noen alvorlig organotoksitet. Ved de høyeste doseringsnivåene ble mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon sett sammen med enkelte reduksjoner i levervekt. Reduksjon i antall erytrocytter og antall nøytrofiler ble identifisert som de effektene som mest sannsynlige kan ha noen klinisk relevant betydning. Disse hendelsene ble sjeldent sett i kliniske studier.

Lamivudin var ikke mutagent i bakterietester, men som for mange andre nukleosidanaloger, viste det aktivitet i en *in vitro* cytogenetisk test og muselymfomtesten. Lamivudin var ikke gentoksisk *in vivo* ved doser som ga plasmakonsentrasjoner rundt 60-70 ganger høyere enn de forventede kliniske plasmanivåer. Da *in vitro* mutagen aktivitet av lamivudin ikke kunne bekreftes i *in vivo*-tester, konkluderes det med at lamivudin ikke utgjør noen gentoksisk risiko for pasienter som behandles.

Reproduksjonsstudier hos dyr viste ikke teratogenitet, og viste ingen effekt på fertiliteten hos hannkjønn eller hunnkjønn. Lamivudin induserer tidlig embryoletalitet når det blir gitt til drektige kaniner ved eksponeringsnivå som kan sammenliknes med de som oppnås hos mennesker, men ble ikke sett hos rotter, selv ved svært høye systemiske eksponeringer.

Resultatene fra karsinogenitetsstudier på rotter og mus med lamivudin over lengre tid viste ikke noe karsinogent potensial.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelseglykolat (type A)  
Magnesiumstearat

#### Tablettfilmbrasjering

Hypromellose 3cP

Hypromellose 6cP  
Titandioksid  
Makrogol 400  
Polysorbat 80  
Gult jernoksid  
Rødt jernoksid

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger:

Hvit, ugjennomsiktig PVC/PVdC – aluminium blisterpakninger  
Pakningsstørrelser á 28, 30, 84 og 100 filmdrasjerte tabletter

Beholdere:

Hvit, ugjennomsiktig HDPE tablettbeholder med hvit, ugjennomsiktig polyetylen barnesikret skrukork med forsegling.

Pakningsstørrelse à 60 filmdrasjerte tabletter.

Hvit, ugjennomsiktig HDPE tablettbeholder med hvit, ugjennomsiktig polypropylen barnesikret, anbruddsikker skrukork med forsegling.

Pakningsstørrelse á 60 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 (flaske)

EU/1/09/566/006 – 60 tabletter (flaske med anbruddsikker kork)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. oktober 2009.

Dato for siste fornyelse: 09. september 2014.

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

Eske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lamivudine Teva 100 mg filmdrasjerte tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Blisterpakninger:  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/566/001/NO – 28 tabletter  
EU/1/09/566/002/NO – 30 tabletter  
EU/1/09/566/003/NO – 84 tabletter  
EU/1/09/566/004/NO – 100 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lamivudine Teva 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Indre emballasje (blisterfolie)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lamivudine Teva 100 mg filmdrasjerte tabletter  
lamivudin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

TEVA B.V

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
TABLETTBEHOLDER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lamivudine Teva 100 mg filmdrasjerte tabletter  
lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablettbeholder:  
60 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/566/005/NO  
EU/1/09/566/006/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytre emballasje (eske):  
Lamivudine Teva 100 mg

Indre emballasje (flaskeetikett):  
**Hvis ingen ytteremballasje er brukt**  
Lamivudine Teva 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre emballasje (eske):  
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

Indre emballasje (flaskeetikett):  
**Hvis ingen ytteremballasje er brukt**  
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ytre emballasje (eske):  
PC  
SN  
NN



Indre emballasje (flaskeetikett):

**Hvis ingen ytteremballasje er brukt**

PC

SN

NN

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Lamivudine Teva 100 mg filmdrasjerte tablett

lamivudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lamivudine Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva
3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lamivudine Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lamivudine Teva er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Lamivudine Teva er lamivudin.

#### **Lamivudine Teva brukes i behandling av langvarig (kronisk) hepatitt B-infeksjon hos voksne.**

Lamivudine Teva er et antiviralt legemiddel som undertrykker hepatitt B-viruset og tilhører en gruppe legemidler som kalles *nukleosidanalogue revers transkriptasehemmere* (NRTIer)

Hepatitt B er et virus som infiserer leveren, forårsaker langvarig (kronisk) infeksjon, og kan føre til leverskade.

Lamivudine Teva kan brukes hos personer som har leverskade, men hvor leveren fortsatt fungerer normalt (*kompensert leversykdom*) og sammen med andre legemidler til personer som har leverskade, men hvor leveren ikke fungerer normalt (*dekompensert leversykdom*).

Behandling med Lamivudine Teva kan redusere mengden av hepatitt B virus i kroppen din. Dette vil kunne minske skader på leveren og bedre leverfunksjon. Ikke alle reagerer likt på behandling med Lamivudine Teva. Legen din vil overvåke virkningen av din behandling ved hjelp av regelmessig blodprøvetaking.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva**

##### **Bruk ikke Lamivudine Teva**

- dersom du er **allergisk** overfor virkestoff eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

➔ **Rådfør deg med legen din** dersom du tror dette gjelder deg.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Noen personer som tar Lamivudine Teva eller andre liknende legemidler har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- dersom du tidligere har hatt andre **leversykdommer**, som hepatitt C
  - dersom du er svært **overvektig** (spesielt hvis du er kvinne)
- ➔ **Snakk med legen din hvis noe av dette gjelder deg.** Du kan ha behov for tettere oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4** for mer informasjon om risiki.

**Ikke stopp å ta Lamivudine Teva** uten å ha rådført deg med legen din, ettersom det er en liten risiko for at hepatitten kan forverres. Når du slutter å ta Lamivudine Teva vil legen din monitorere deg i minst fire etterfølgende måneder for å oppdage eventuelle problemer. Denne kontrollen vil innebære blodprøvetaking for å se om du har økte leverenzymnivåer, som kan være tegn på leverskade. Se avsnitt 3 for mer informasjon om hvordan du bruker Lamivudine Teva.

### Beskytt andre personer

Hepatitt B-infeksjon spres via seksuell kontakt med noen som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av sprøytespisser). Lamivudine Teva vil ikke forhindre at du kan spre hepatitt B-infeksjon til andre personer. For å beskytte andre mot å bli infisert med hepatitt B:

- **Bruk kondom** ved oralsex eller samleie
- **Ikke risiker overføring av infisert blod** – ved for eksempel å ikke dele nåler.

### Andre legemidler og Lamivudine Teva

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturmidler og andre reseptfrie legemidler.

Husk å informere lege eller apotek dersom du begynner å ta et nytt legemiddel mens du tar Lamivudine Teva.

### Disse legemidlene bør ikke brukes med Lamivudine Teva:

- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig
  - andre legemidler som inneholder lamivudin til behandling av HIV infeksjon (av og til kalt AIDS-virus)
  - emtricitabin til behandling av HIV eller hepatitt B infeksjon
  - kladribin til behandling av **hårcelleleukemi**
- ➔ **Snakk med legen din dersom du bruker noen av disse.**

### Graviditet og amming

Dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

- ➔ **Snakk med legen din** om risiko og fordeler ved å ta Lamivudine Teva under graviditeten. Ikke avslutt behandling med Lamivudine Teva før du har rådført deg med legen din.

Lamivudine Teva kan gå over i morsmelk. Dersom du ammer eller vurderer å amme:

- ➔ **Snakk med legen din** før du bruker Lamivudine Teva.

### Kjøring og bruk av maskiner

Lamivudine Teva kan gi deg følelsen av å være trett, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller håndtere maskiner.

- ➔ Ikke kjør bil eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du er upåvirket.

### Lamivudine Teva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## 3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva

**Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Ha jevnlig kontakt med legen din**

Lamivudine Teva hjelper til å kontrollere hepatitt B-infeksjonen. Du må ta den hver dag for å kontrollere infeksjonen og forhindre at sykdommen forverres.

➔ **Hold kontakt med legen din, og ikke avbryt behandlingen med Lamivudine Teva** uten råd fra legen din.

### **Hvor mye skal du ta**

Den vanlige dosen av Lamivudine Teva er en tablett (100 mg lamivudin) én gang daglig.

Legen din kan forskrive en lavere dose hvis du har problemer med nyrene dine. Lamivudine Teva mikstur, oppløsning er tilgjengelig for personer som har behov for en lavere dose enn vanlig dose, eller som ikke kan ta tabletter.

➔ **Snakk med legen din** dersom dette gjelder deg.

Dersom du allerede tar et annet legemiddel som inneholder lamivudin mot HIV-infeksjon, vil legen din fortsette å behandle deg med en høyere dose (vanligvis 150 mg to ganger daglig), fordi dosen av lamivudin i Lamivudine Teva (100 mg) ikke er nok til å behandle en HIV-infeksjon. Dersom du planlegger å endre HIV-behandlingen din, bør du diskutere dette med legen din først.

Svelg tablettene hel med vann. Lamivudine Teva kan tas med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av Lamivudine Teva**

Hvis du ved et uhell tar for mye Lamivudine Teva, bør du imidlertid kontakte legen din eller apotek, eller legevakt/akuttmottak ved nærmeste sykehus for ytterligere råd. Vis dem Lamivudine Teva-pakningen hvis mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Lamivudine Teva**

Dersom du glemmer å ta en dose, ta det så snart du husker det. Fortsett deretter behandlingen som før. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Ikke avslutt behandling med Lamivudine Teva**

Ikke avslutt behandling med Lamivudine Teva før du har rådført deg med legen din. Da kan din hepatitt B-infeksjon forverres (se avsnitt 2). Når du slutter å ta Lamivudine Teva vil legen din kontrollere deg i minst fire etterfølgende måneder for å oppdage eventuelle problemer. Denne kontrollen vil innebære blodprøvetaking for å se om du har økte leverenzymnivåer, som kan være tegn på leverskade.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlig rapporterte bivirkninger i kliniske studier med Lamivudine Teva var tretthet, luftveisinfectionsjoner, ubehag i hals, hodepine, magesmerter og ubehag, kvalme, oppkast og diaré, økninger i leverenzymmer og enzymer produsert i musklene (se nedenfor).

### **Allergiske reaksjoner**

Disse er sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer). Symptomer inkluderer:

- opphovning av øyelokk, ansikt eller lepper.
- problemer med å svelge eller puste

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du opplever disse symptomene. **Avbryt behandlingen med Lamivudine Teva.**

**Bivirkninger som antas å være forårsaket av Lamivudine Teva:**

**En svært vanlig bivirkning** (kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer**) som kan avdekkes i blodprøver er:

- økning av enzymer som produseres i leveren, såkalte transaminaser, som kan være et tegn på betennelse eller skade på lever.

**En vanlig bivirkning** (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 personer**) er:

- kramper og muskelsmerter
- hudutslett eller elveblest hvor som helst på kroppen

**En vanlig bivirkning** som kan avdekkes i blodprøver er:

- økning i nivå av et enzym produsert i musklene (*kreatinfosfokinase*) som kan være et tegn på skade av kroppsvev.

**En svært sjelden bivirkning** (kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000 personer**) er:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet).

### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger har forekommet hos et svært lite antall pasienter, men deres nøyaktige frekvens er ukjent

- nedbrytning av muskelvev
- markert forverring av leversykdom etter at behandling med Lamivudine Teva er avsluttet, eller under behandling dersom resistens utvikles. Dette kan være livstruende hos noen pasienter.

En annen bivirkning som kan avdekkes av blodprøver er:

- en reduksjon i antall celler involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*).

### **Dersom du opplever bivirkninger**

➔ **Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger**, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lamivudine Teva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen eller esken og blisterpakningen etter «Utløpsdato» / «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke Lamivudine Teva hvis du oppdager forandringer i tablettens utseende.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lamivudine Teva**

- Virkestoff er lamivudin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.  
Tablettfilm-drasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, polysorbat 80, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172).

### **Hvordan Lamivudine Teva ser ut og innholdet i pakningen**

Oransje, kapselformet, bikonveks, filmdrasjert tablett – gravert med ”L 100” på en side og glatt på den andre.

Lamivudine Teva er tilgjengelig i aluminium blisterpakninger inneholdende 28, 30, 84 eller 100 tabletter eller HDPE beholdere inneholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

### **Tilvirker**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117



**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.