

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegrå, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med ca. 14,5 mm lengde og 7,0 mm bredde – preget med «L 150» og delestrek på en side og delestrek på den andre.

Tabletten kan deles i like doser.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter

Grå, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med ca. 18,0 mm lengde og 8,0 mm bredde – preget med «L 300» på en side og glatt på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(e)r

Lamivudine Teva Pharma B.V. er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av voksne og barn infisert av humant immunsviktivirus (hiv).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Lamivudin er også tilgjengelig som mikstur til barn over tre måneder og som veier mindre enn 14 kg, eller for pasienter som ikke kan svelge tabletter (se pkt. 4.4).

Pasienter som skifter mellom lamivudin mikstur og lamivudin tabletter, bør følge doseringsanbefalinger som er spesifikke for formuleringen (se pkt. 5.2).

Dosering

Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg)

Den anbefalte dosen av lamivudin er 300 mg daglig. Dette kan gis som enten 150 mg to ganger daglig eller 300 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

300 mg tablett passer bare ved doseringer én gang daglig.

Barn (som veier mindre enn 25 kg)

Dosering i henhold til vektintervaller anbefales for Lamivudine Teva Pharma B.V. tabletter.

Barn som veier ≥ 20 kg til <25 kg: Den anbefalte dosen er 225 mg daglig. Den kan gis som enten 75 mg (en halv 150 mg tablett) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablett) om kvelden, eller 225 mg (en og en halv 150 mg tablett) én gang daglig.

Barn som veier 14 kg til <20 kg: Den anbefalte dosen er 150 mg daglig. Den kan gis som enten 75 mg (en halv 150 mg tablett) to ganger daglig, eller 150 mg (en hel 150 mg tablett) én gang daglig.

Barn fra tre måneders alder: Siden nøyaktig dose ikke kan oppnås med 300 mg tablett uten delestrek hos denne pasientpopulasjonen, er det anbefalt at Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tablett med delestrek blir brukt og tilhørende instruksjoner for anbefalt dosering følges.

Barn under tre måneder: De begrensede dataene som er tilgjengelige, er utilstrekkelig til å kunne foreslå spesifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pasienter som endrer doseringsregimet fra to ganger daglig til én gang daglig, skal ta den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer etter den siste to ganger daglig dosen og fortsette med den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. hver 24. time. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene ta den anbefalte to ganger daglig dosen ca. 24 timer etter den siste én gang daglig dosen.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre: Ingen spesifikke data finnes, men spesiell forsiktighet bør utvises i denne aldersgruppen pga. aldersrelaterte endringer som reduksjon i nyrefunksjon og endringer i hematologiske parametere.

Nedsatt nyrefunksjon: Lamivudin-konsentrasjonene er forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Dosen bør derfor justeres ved å bruke miksturformuleringen av lamivudin til pasienter hvor kreatininclearance er lavere enn 30 ml/min (se tabeller).

Doseringsanbefalinger – Voksne, ungdom og barn (som veier minst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥ 50	300 mg eller 150 mg	300 mg én gang daglig eller 150 mg to ganger daglig
30- <50	150 mg	150 mg én gang daglig
<30	Da lavere doser enn 150 mg er nødvendig, anbefales bruk av mikstur.	
15 til <30	150 mg	100 mg én gang daglig
5 til <15	150 mg	50 mg én gang daglig
<5	50 mg	25 mg én gang daglig

Det foreligger ikke data for bruk av lamivudin hos barn med nedsatt nyrefunksjon. Basert på antakelse om at kreatininclearance og lamivudinclearance er korrelert på tilsvarende måte hos barn som hos voksne, anbefales det at dosen til barn med nedsatt nyrefunksjon reduseres i henhold til deres kreatininclearance med samme forhold som hos voksne. En mikstur på 10 mg/ml kan være den mest hensiktsmessige formuleringen for å oppnå den anbefalte dosen for barn med nedsatt nyrefunksjon og som er minst 3 måneder og veier mindre enn 25 kg.

Doseringsanbefalinger – barn fra minst 3 måneder og som veier mindre enn 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥50	10 mg/kg eller 5 mg/kg	10 mg/kg én gang daglig eller 5 mg/kg to ganger daglig
30 til <50	5 mg/kg	5 mg/kg én gang daglig
15 til <30	5 mg/kg	3,3 mg/mg én gang daglig
5 til <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg én gang daglig
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg én gang daglig

Nedsatt leverfunksjon: Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at farmakokinetikken til lamivudin ikke påvirkes signifikant av nedsatt leverfunksjon. Basert på disse dataene er det ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, med mindre de ikke også har nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Lamivudine Teva Pharma B.V. kan administreres med eller uten mat.

For å sikre at hele dosen blir administrert, bør tablett(e) helst svelges uten at de knuses. Et alternativ for pasienter som ikke kan svelge tabletter, er at tablett(e) knuses og tilsettes i en liten mengde halvfast mat eller væske som inntas umiddelbart (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av hiv-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Lamivudine Teva Pharma B.V. anbefales ikke brukt som monoterapi.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er terminal halveringstid for lamivudin i plasma økt på grunn av redusert clearance. Dosen bør derfor justeres (se pkt. 4.2).

Trippel nukleosid behandling: En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når lamivudin ble brukt i kombinasjon med tenofoviridisoproksilfumarat og abakavir, samt med tenofoviridisoproksilfumarat og didanosin som én gang daglig doseringsregime.

Opportunistiske infeksjoner: Pasienter som får Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andre antiretrovirale midler kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som en følge av hiv-infeksjon. Pasientene må derfor være under tett klinisk oppfølging av leger med erfaring i behandling av pasienter med hiv-assosierte sykdommer.

Pankreatitt: Tilfeller av pankreatitt har i sjeldne tilfeller forekommet. Det er imidlertid usikkert om disse tilfellene skyldtes den antiretrovirale behandlingen eller den underliggende hiv-infeksjonen. Behandlingen med Lamivudine Teva Pharma B.V. skal avsluttes umiddelbart dersom kliniske tegn, symptomer eller laboratorieverdier kan gi mistanke om pankreatitt.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som *in utero*

og/eller post-natalt ble eksponert for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Vekt og metabolske parametre: Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Leversykdom: Om lamivudin brukes samtidig for behandling av hiv og HBV, er ytterligere informasjon relatert til bruken av lamivudin i behandling av hepatitt B infeksjon tilgjengelig i preparatomtalen for lamivudin 100 mg.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Om Lamivudine Teva Pharma B.V. seponeres hos pasienter med samtidig hepatitt B-virusinfeksjon, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se preparatomtalen for lamivudin 100 mg).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon: I en studie med pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 ARROW studien), ble det rapportert lavere forekomst av virologisk suppressjon og hyppigere viral resistens hos barn som fikk lamivudin mikstur sammenlignet med de som fikk tablett. Hos barn bør lamivudin tablett fortrinnsvis benyttes når det er mulig.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Interaksjoner: Lamivudine Teva Pharma B.V. bør ikke tas med noen 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(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sannsynligheten for metabolske interaksjoner er lav på grunn av begrenset metabolisme og plasmaproteinbinding, samt nesten fullstendig clearance.

Administrasjon av trimetoprim/sulfametoksazol 160 mg/800 mg gir 40 % økning i lamivudineksponering, pga. trimetoprim komponenten; sulfametoksazol komponenten interagerer ikke. Med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon, er imidlertid ikke dosejustering nødvendig (se pkt. 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol. Når samtidig bruk er nødvendig må pasienten monitoreres klinisk. Samtidig administrasjon av lamivudin sammen med høye doser trimetoprim-sulfametoksazol i behandling av *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (PCP) og toksoplasmose bør unngås.

Sannsynligheten for interaksjoner med andre legemidler (f.eks. trimetoprim) som administreres samtidig bør overveies, spesielt siden hovedruten for eliminering er renal utskillelse via det organiske, kationtransportsystemet. Andre legemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) elimineres kun delvis via denne mekanismen og er vist ikke å interagere med lamivudin. Nukleosidanalogene (f.eks. didanosin) som zidovudin elimineres ikke via denne mekanismen og det er lite sannsynlig at disse vil interagere med lamivudin.

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).

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

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).

Da lamivudin ikke metaboliseres via CYP3A, er interaksjon med legemidler som metaboliseres via dette systemet (f.eks. proteasehemmere) lite sannsynlig.

Samtidig administrering av sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en 300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning resulterte i doseavhengige reduksjoner på 14 %, 32 % og 36 % av lamivudineksponering (AUC_{∞}) og 28 %, 52 % og 55 % i C_{max} av lamivudin hos voksne. Unngå langvarig bruk av Lamivudine Teva Pharma B.V. 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 hiv-1 viral mengde når samtidig langvarig administrasjon ikke kan unngås.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når man beslutter å bruke antiretroviral behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner, og som følge av dette reduserer risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte, må man som en generell regel ta med i betraktningen både data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinner.

Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig embryodød hos kaniner men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Det har blitt sett overføring via placenta av lamivudin hos mennesker.

Data fra gravide kvinner, med utfall av mer enn 1000 eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser og føto/neonatal-toksisitet. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan brukes i løpet av graviditet hvis det er klinisk nødvendig. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

Hos pasienter som også er infisert med hepatitt og blir behandlet med lamivudin og som deretter blir gravide bør det foretas en vurdering om sannsynligheten for å få tilbakefall av hepatitt ved behandlingsavbrudd.

Mitokondriell dysfunksjon:

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

Amming

Etter peroral administrering ble lamivudin utskilt i morsmelk i samme konsentrasjoner som de som er funnet i serum. Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (<4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. Det anbefales at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn, for å unngå overføring av hiv.

Fertilitet

Dyrestudier viste at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er blitt rapportert ved behandling av hiv-sykdom med lamivudin:

Bivirkninger som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen er listet opp under, etter kroppssystem, organ klassifisering og absolutt frekvens. Frekvens er definert som svært vanlig (> 1/10), vanlig (> 1/100 til < 1/10), mindre vanlig (> 1/1000 til < 1/100), sjelden (> 1/10 000 til < 1/1000) og svært sjelden (< 1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni

Svært sjeldne: Aplasi av røde blodceller

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært sjeldne: Laktacidose.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, søvnløshet.

Svært sjeldne: Perifer neuropati (eller parestesi).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Hoste, nesesyntomer.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller kramper, diaré.

Sjeldne: Pankreatitt, økning i serumamylase.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT).

Sjeldne: Hepatitt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, alopeci.

Sjeldne: Angioødem.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, muskelsykdommer.

Sjeldne: Rhabdomyolyse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tretthet, utilpasshet, feber.

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

1206 hiv-infiserte pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677). Av disse fikk 669 pasienter abakavir og lamivudin enten én eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatriske pasienter som ble dosert én eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

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

Administrering av lamivudin i veldig høye doser i akutte dyrestudier resulterte ikke i noen organtoksisitet. Ingen spesielle tegn eller symptomer har blitt sett som følge av akutt overdose med lamivudin, bortsett fra de som er angitt 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 er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: nukleosidanalogue, ATC-kode: J05A F05

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue som har aktivitet mot humant immunsvikt virus (hiv) og mot hepatitt B-virus (HBV). Det metaboliseres intracellulært til den aktive enheten lamivudin-5'-trifosfat (TP). Hovedvirkningsmekanismen er kjedeterminering av viral revers-transkripsjon. Lamivudin-TP har selektiv hemmende effekt på hiv-1 og hiv-2 replikasjon *in vitro*; lamivudin er også aktiv mot zidovudin-resistente kliniske isolater av hiv. Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

Hiv-1 resistens mot lamivudin involverer utvikling av en M184V aminosyreforandring nær aktivitetssenteret for viral revers-transkriptase (RT). Denne varianten oppstår både *in vitro* og i hiv-1 infiserte pasienter som får lamivudin-inneholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter viser sterkt redusert følsomhet for lamivudin og viser forminskede virale replikasjonsnivåer *in vitro*. *In vitro* studier indikerer at zidovudin-resistente virus isolater kan bli følsomme for zidovudin når de samtidig utvikler resistens mot lamivudin. Klinisk relevans av slike funn er allikevel ikke godt definert.

In vitro data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige.

Kryssresistens med hensyn på M184V RT er begrenset innen nukleosidhemmer gruppen av antiretrovirale midler. Zidovudin og stavudin opprettholder sine antiretrovirale aktiviteter mot lamivudin-resistente hiv-1. Abakavir opprettholder sin antiretrovirale aktivitet mot lamivudin-resistente hiv-1, og maskerer kun M184V mutasjonen. M184V RT mutanten viser en < 4 ganger senkning i følsomhet mot didanosin; den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. *In vitro* følsomhetstesting har ikke blitt standardisert og resultater kan variere ut fra metodologiske faktorer.

Lamivudin viser lav cytotoxicitet overfor perifere blodlymfocytter, etablerte lymfocytter og monocyt-makrofag cellelinjer, og overfor flere benmargstamceller *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske forsøk har lamivudin i kombinasjon med zidovudin blitt vist å redusere hiv-1 viral mengde og øke CD4-celle tall. Kliniske endepunktsdata indikerer at lamivudin i kombinasjon med zidovudin, resulterer i en signifikant reduksjon i risiko for sykdomsutvikling og mortalitet.

Bevis fra kliniske studier viser at lamivudin pluss zidovudin forsinker tilsynekomst av zidovudin resistente isolater i individer som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling.

Lamivudin har blitt mye brukt som en komponent i antiretroviral kombinasjonsbehandling med andre retrovirale midler av samme gruppe (nukleoside reverstranskriptasehemmere) eller andre grupper (proteasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere).

Klinisk utprøving hos pediatriske pasienter som fikk lamivudin med andre antiretrovirale legemidler (abakavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin) har vist at resistensprofilene som ble observert hos pediatriske pasienter er lik den som ble funnet hos voksne, med hensyn til påviste genotypiske substitusjoner og deres relative frekvens.

Barn som fikk lamivudin mikstur samtidig med andre antiretrovirale orale miksturer i kliniske studier utviklet virusresistens oftere enn barn som fikk tabletter (se beskrivelsen av klinisk erfaring hos pediatrisk populasjon (ARROW studien) og pkt. 5.2).

Multipel antiretroviral terapi som inneholder lamivudin har vist seg å være effektivt hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale midler, likeså hos pasienter som viser virus med M184V mutasjoner.

Sammenhengen mellom *in vitro* følsomhet av hiv overfor lamivudin og klinisk respons mot behandling som inneholder lamivudin fortsetter å være under utforskning.

Ved en dose på 100 mg en gang daglig har lamivudin også vist seg å være effektiv i behandlingen av voksne pasienter med kronisk HBV-infeksjon (for detaljer om kliniske studier, se forskrivnings informasjon for lamivudin 100 mg). Allikevel har behandling av hiv-infeksjon kun vist seg å være effektiv med en daglig dose på 300 mg (i kombinasjon med andre retrovirale midler).

Lamivudin har ikke blitt spesielt undersøkt hos hiv-pasienter som også er infisert med HBV.

Dosering en gang daglig (300 mg en gang om dagen): En klinisk studie har vist tilsvarende effekt ved behandlingsregimene med lamivudin dosert en gang daglig, og lamivudin dosert to ganger daglig. Disse resultatene er oppnådd i en antiretroviral naiv populasjon, som primært består av asymptomatiske hiv-infiserte pasienter (CDC nivå A).

Pediatrisk populasjon: en randomisert sammenligning av behandling én gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av hiv-infiserte pediatriske pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert i henhold til vektbasert doseringsanbefalinger i Verdens helseorganisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of hiv infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte forsøkspersoner randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering én gang daglig med abakavir og lamivudin i minst 96 uker. Fra denne studien finnes det ikke kliniske data for barn yngre enn 1 år. Sammendrag av resultatene vises i tabellen nedenfor:

Virologisk respons basert på plasma hiv-1 RNA færre enn 80 kopier/ml ved uke 48 og uke 96 for randomiseringen av én gang daglig versus to ganger daglig abakavir + lamivudin i ARROW (observert analyse)

	To ganger daglig N (%)	Én gang daglig N (%)
Uke 0 (etter ≥ 36 uker med behandling)		
Plasma hiv-1 RNA	250/331 (76)	237/335 (71)

< 80 kopier/ml		
Risikoforskjell (én gang daglig - to ganger daglig)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % til + 1,9 %), p = 0,16	
Uke 48		
Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikoforskjell (én gang daglig - to ganger daglig)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % til +5,2 %), p = 0,65	
Uke 96		
Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikoforskjell (én gang daglig - to ganger daglig)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % til +4,7 %), p = 0,52	

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15) med fire virologisk kontrollerte forsøkspersoner under 12 måneder gamle, ble behandlingen byttet fra abakavir pluss lamivudin-mikstur to ganger daglig til én gang daglig. Tre av forsøkspersonene hadde ikke målbar virusmengde og én hadde plasma hiv-RNA på 900 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke observert noe som forårsaket bekymring angående sikkerheten hos disse forsøkspersonene.

Det ble vist at gruppen som fikk abakavir + lamivudin én gang daglig, ikke fikk bedre resultater (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en forhåndsspesifisert non-inferioritetsmargin på -12 %, for det primære endepunktet på < 80 kopier/ml ved uke 48 og også ved uke 96 (sekundært endepunkt) og alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritetsmarginen. Analyser av undergrupper for heterogenitet mellom én versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferioritet uavhengig av analyse metode.

På tidspunktet for randomisering av doseringen til én gang daglig kontra to ganger daglig (uke 0), hadde pasientene som fikk tabletter en høyere suppressjonsrate på virusload enn de som hadde fått andre oppløsningsformuleringer på noe som helst tidspunkt. Disse forskjellene ble observert i hver av de ulike aldersgruppene som ble studert. Denne forskjellen i suppressjonsrate mellom tabletter og oppløsninger vedvarte gjennom uke 96 med doseringen én gang daglig

Andel av pasienter i én gang daglig mot to ganger daglig abakavir + lamivudin randomisering av ARROW med plasma hiv-1 RNA < 80 kopier /ml: subgruppeanalyse av formulering

	To ganger daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)
Uke 0 (etter 36 uker med behandling)		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle tablettbaserte behandlinger	236/305 (77)	222/305 (73)
Uke 96		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle tablettbaserte behandlinger	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiske resistensanalyser ble utført på prøver med plasma hiv-1 RNA >1000 kopier/ ml. Flere tilfeller av resistens ble funnet blant pasienter som hadde fått lamivudin oppløsning, i kombinasjon med andre antiretrovirale oppløsninger, sammenlignet med de som fikk tilsvarende doser av tabletter. Dette er i tråd med lavere forekomst av antiviral suppresjon observert hos disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lamivudin absorberes godt fra mage-tarmkanalen. Biotilgjengeligheten av oral lamivudin hos voksne er normalt mellom 80–85 %. Etter peroral administrering er den gjennomsnittlige tiden (t_{maks}) til maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) omtrent en time. Basert på data derivert fra en studie med friske frivillige, ved terapeutisk dose på 150 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{maks} og C_{min} av lamivudin i plasma henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Gjennomsnittlig (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer er 4,7 µg.t/ml (18 %). Ved terapeutisk dose på 300 mg en gang daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{maks} , C_{min} og 24 timers AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg.t/ml (21 %).

150 mg tabletten er bioekvivalent og doseproporsjonal med 300 mg tabletten med hensyn til AUC_{∞} , C_{max} og t_{max} . Administrering av lamivudintabletter er bioekvivalent med lamivudinmikstur med tanke på AUC_{∞} og C_{max} hos voksne. Absorpsjonsforskjeller er sett mellom voksne og pediatriske pasientpopulasjoner (se Spesielle pasientpopulasjoner).

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.

Administrering av knuste tabletter sammen med en liten mengde halvfast mat eller drikke forventes ikke å ha innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten, og det forventes derfor heller ikke innvirkning på den kliniske effekten. Denne konklusjonen er basert på farmakokinetiske og fysiokjemiske data som forutsetter at pasienten knuser og overfører 100 % av tabletten og inntar dette umiddelbart.

Samtidig administrasjon av zidovudin resulterer i en 13 % økning i zidovudin-eksponering og en 28 % økning i maksimale plasmanivåer. Dette anses ikke som signifikant med hensyn til pasientens sikkerhet og er derfor ikke nødvendig.

Distribusjon

Intravenøse studier med lamivudin har vist at gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 1,3 l/kg. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, med hovedsakelig renal utskillelse (> 70 %) via kationtransportsystemet.

Lamivudin har lineær kinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser begrenset binding til det viktige plasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin *in vitro*).

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. Den sanne grad av CNS penetrasjon eller sammenhengen med noen klinisk effekt er ukjent.

Biotransformasjon

Lamivudins halveringstid i plasma etter oral dosering er 18 til 19 timer og den aktive enheten, intracellulær lamivudintrifosfat, har en forlenget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer). Hos 60 friske frivillige har lamivudin 300 mg en gang daglig vist seg å være farmakokinetisk ekvivalent ved steady state med lamivudin 150 mg to ganger daglig, med hensyn til intracellulær trifosfat AUC_{24} og C_{max} .

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

Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjonen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dose reduksjon anbefales til pasienter med kreatininclearance ≤ 50 ml/min (se pkt. 4.2).

Interaksjon med trimetoprim, som er bestanddel i trimetoprim/sulfametoksazol, forårsaker 40 % økning i lamivudineksponering ved terapeutiske doser. Dosejustering er ikke nødvendig, med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5 og 4.2). Samtidig administrasjon av trimetoprim/sulfametoksazol og lamivudin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør vurderes nøye.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn: Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin (omtrent 58–66 %) var redusert hos barn under 12 år. Hos barn førte administrasjon av tablett gitt samtidig med andre antiretrovirale tablett til høyere plasma lamivudin AUC_{∞} og C_{max} enn mikstur gitt samtidig med andre antiretrovirale miksturer. Barn som fikk lamivudin mikstur i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde plasma lamivudineksponering innenfor samme verdiområde som den sett hos voksne. Barn som fikk lamivudin orale tablett i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde høyere plasma lamivudineksponering enn barn som fikk lamivudin orale tablett i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde høyere plasma lamivudin eksponering enn barn som fikk mikstur, fordi høyere mg/kg-doser blir administrert med tablettformuleringen, og tablettformuleringen har høyere biotilgjengelighet (se pkt. 4.2). Pediatriske farmakokinetiske studier med både mikstur og tablettformuleringene har vist at dosering én gang daglig fører til lik AUC_{0-24} som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen.

Det er begrensede farmakokinetiske data for pasienter som er yngre enn 3 måneder. Hos 1-uke gamle nyfødte var peroral lamivudin clearance redusert sammenlignet med pediatriske pasienter og dette skyldes sannsynligvis umoden nyrefunksjon og variabel absorpsjon. Derfor, for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn er en passende dose til nyfødte 4 mg/kg/dag. Glomerulusfiltrasjonsestimater antyder at for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn, kan en passende dose for barn fra og med seks uker være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetikkdata hentet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK-understudien) med barn under 12 år. Dataene vises i tabellen nedenfor:

Sammendrag av «Steady-State»-plasma lamivudin AUC (0–24) ($\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) og statistiske sammenligninger for én og to ganger daglig administreringen på tvers av studier

Studie	Aldersgruppe	Geometrisk gjennomsnitt av dosering én gang daglig av lamivudin 8 mg/kg (95 % KI)	Geometrisk gjennomsnitt av dosering to ganger daglig av lamivudin 4 mg/kg (95 % KI)	GLS-gjennomsnittsforhold for sammenligning av dosering én kontra to ganger daglig (90 % KI)
ARROW PK-understudie, del 1	3 til 12 år (N = 35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 til 12 år (N = 19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N = 17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

I PENTA 15-studien er den geometriske gjennomsnittlige plasma AUC(0–24) (95 % KI) for lamivudin for de fire personene under 12 måneder som byttet fra to ganger daglig til én gang daglig (se pkt. 5.1), 10,31 (6,26, 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ for dosering én gang daglig og 9,24 (4,66, 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ for dosering to ganger daglig.

Graviditet: Etter peroral administrasjon var farmakokinetikken til lamivudin i slutfasen av svangerskapet den samme som hos ikke-gravide kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrasjon av høye doser lamivudin i toksisitetstudier på dyr ble ikke assosiert med noen omfattende organotoksitet. Ved de høyeste doseringsnivåene ble mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon sett sammen med enkelte reduksjoner i levervekt. Klinisk relevante effekter som ble identifisert var reduksjon i antall røde blodceller og nøytropeni.

Lamivudin var ikke mutagen 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 40-50 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.

En transplacental gentoksisitetstudie gjennomført på aper sammenliknet zidovudin alene med kombinasjonen av zidovudin og lamivudin ved human-ekvivalente eksponeringer. Studien viste at fostre eksponert *in utero* for kombinasjonen opprettholdt et høyere nivå av nukleosid analogt-DNA inkorporert i multiple føtale organer, og beviste at telomerer forkortes mer enn hos dem eksponert for zidovudin alene. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Resultatene fra karsinogenisitetstudier på rotter og mus med lamivudin over lengre tid viste ikke noe karsinogent potensial av betydning for mennesker.

En fertilitetsstudie hos rotter har vist at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hannkjønn eller hunnkjønn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titandioksid
Makrogol 400
Polysorbat 80
Gult jernoksid
Svart 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 à 20, 30, 60, 80, 90, 100 eller 500 filmdrasjerte tabletter

Tablettbeholdere

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, ugjennomsiktig HDPE beholder 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 à 60 filmdrasjerte tabletter.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter:

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

Pakningsstørrelse à 30 filmdrasjerte tabletter.

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

Pakningsstørrelse à 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/596/001 20 tabletter (blister)
EU/1/09/596/002 30 tabletter (blister)
EU/1/09/596/003 60 tabletter (blister)
EU/1/09/596/004 90 tabletter (blister)
EU/1/09/596/005 100 tabletter (blister)
EU/1/09/596/006 500 tabletter (blister)
EU/1/09/596/007 60 tabletter (flaske)
EU/1/09/596/015 80 tabletter (blister)
EU/1/09/596/017 60 tabletter (flaske med anbruddsikker kork)

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/596/008 20 tabletter (blister)
EU/1/09/596/009 30 tabletter (blister)
EU/1/09/596/010 60 tabletter (blister)
EU/1/09/596/011 90 tabletter (blister)
EU/1/09/596/012 100 tabletter (blister)
EU/1/09/596/013 500 tabletter (blister)
EU/1/09/596/014 30 tabletter (flaske)
EU/1/09/596/016 80 tabletter (blister)
EU/1/09/596/018 30 tablets (flaske med anbruddsikker kork)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. desember 2009.

Dato for siste fornyelse: 11. september 2014.

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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

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

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE – LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 150 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

EXP

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/1/09/596/001
EU/1/09/596/002
EU/1/09/596/003
EU/1/09/596/004
EU/1/09/596/005
EU/1/09/596/006
EU/1/09/596/007
EU/1/09/596/015
EU/1/09/596/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 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 Pharma B.V. 150 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 INDRE EMBALLASJE

Tablettbeholder – Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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 SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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/1/09/596/007
EU/1/09/596/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE – LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 300 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

EXP

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/1/09/596/008
EU/1/09/596/009
EU/1/09/596/010
EU/1/09/596/011
EU/1/09/596/012
EU/1/09/596/013
EU/1/09/596/014
EU/1/09/596/016
EU/1/09/596/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 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 Pharma B.V. 300 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 INDRE EMBALLASJE

Tablettbeholder – Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg lamivudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 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

EXP

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/1/09/596/014
EU/1/09/596/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette 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 Pharma B.V. er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lamivudine Teva Pharma B.V.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lamivudine Teva Pharma B.V. er og hva det brukes mot

Lamivudine Teva Pharma B.V. brukes for å behandle hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne og barn.

Virkestoffet i Lamivudine Teva Pharma B.V. er lamivudin. Lamivudine Teva Pharma B.V. tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Lamivudine Teva Pharma B.V. kan ikke kurere hiv-infeksjon fullstendig; det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som har en viktig rolle i å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjoner.

Respons på Lamivudine Teva Pharma B.V. -behandling varierer fra pasient til pasient. Legen din vil overvåke effekten av din behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

Bruk ikke Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Kontakt legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

Noen personer som tar Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andre kombinasjonsbehandlinger for hiv har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- hvis du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon må du ikke slutte å ta Lamivudine Teva Pharma B.V. uten at legen din anbefaler det, fordi hepatitten da kan komme tilbake).
- hvis du er alvorlig overvektig (særlig hvis du er kvinne).
- **hvis du eller ditt barn har nyreproblemer**, kan dosen endres.

Kontakt legen din hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon utvikler andre tilstander, som kan være alvorlige. Du må vite hvilke tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker

Hiv-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre hiv-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Lamivudine Teva Pharma B.V.:

- 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 (brukes for å behandle **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**).
- emtricitabin (brukes for å behandle **hiv-infeksjon**).
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum.
- kladribin (brukes for å behandle hår celleleukemi).

Ta kontakt med legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Lamivudine Teva Pharma B.V. og lignende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn. Hvis du har tatt Lamivudine Teva Pharma B.V. i løpet av svangerskapet, kan legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv, risikoen for bivirkninger.

Hiv-positive kvinner må ikke amme, fordi hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Lamivudine Teva Pharma B.V. kan også skilles ut i morsmelk. Dersom du ammer eller vurderer å gjøre det: **Snakk med legen din umiddelbart.**

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite trolig at Lamivudine Teva Pharma B.V. vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Lamivudine Teva Pharma B.V. inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Tablettene svelges med litt vann. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene hele kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke. Dette skal inntas øyeblikkelig.

Ha jevnlig kontakt med legen din

Lamivudine Teva Pharma B.V. bidrar til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til hiv-infeksjon.

Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Lamivudine Teva Pharma B.V. hvis ikke legen din har anbefalt det.

Den anbefalte dosen er

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg

Vanlig dose av Lamivudine Teva Pharma B.V. er 300 mg daglig. Dosen kan tas enten som én 150 mg tablett to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller som to 150 mg tabletter én gang daglig slik legen har bestemt.

Barn som veier minst 20 kg og mindre enn 25 kg

Vanlig dose av Lamivudine Teva Pharma B.V. er 225 mg daglig. Den kan gis som 75 mg (en halv 150 mg tablett) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablett) om kvelden, eller 225 mg (en og en halv 150 mg tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.

Barn som veier minst 14 kg og mindre enn 20 kg

Vanlig dose av Lamivudine Teva Pharma B.V. er 150 mg daglig. Dosen kan gis som 75 mg (en halv 150 mg tablett) to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller som 150 mg (en 150 mg tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.

Mikstur er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder eller til pasienter som ikke kan ta tabletter eller som har behov for en lavere dose.

Dersom du eller ditt barn har en nyresykdom er det mulig dosen bør endres.

Snakk med legen din hvis dette gjelder deg eller ditt barn.

Dersom du tar for mye av Lamivudine Teva Pharma B.V.

Dersom du tar for mye av Lamivudine Teva Pharma B.V. bør du kontakte legen din, apotek eller nærmeste legevakt for mer informasjon. Vis dem esken med Lamivudine Teva Pharma B.V. om mulig.

Dersom du har glemt å ta Lamivudine Teva Pharma B.V.

Dersom du har glemt å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette behandlingen som før. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

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

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Når du behandles for hiv kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av hiv sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

I tillegg til bivirkningene av Lamivudine Teva Pharma B.V. som er nevnt nedenfor kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for hiv.

Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv”.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- hodepine
- kvalme
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy kroppstemperatur)
- generell sykdomsfølelse
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- søvnproblemer (*insomnia*)
- hoste
- nesesyntomer (irritasjon, rennende nese)
- hudutslett
- hårtap (*alopecia*)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

Mindre vanlige bivirkninger som kan avdekkes ved blodprøver er:

- reduksjon i antall celler som er involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*neutropeni*)
- økning i nivået av leverenzymmer

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil **1 av 1000** personer:

- alvorlig allergisk reaksjon med oppsvulmet ansikt, tunge eller hals som kan forårsake svelge- eller pustevansker
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leverbetennelse (*hepatitt*)

En sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- en økning i nivået av et enzym som kalles amylase

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)
- kribling eller nummenhet i armer, ben, hender eller føtter

En svært sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- at benmargen ikke klarer å produsere nye røde blodceller (*aplasi av røde blodceller*)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv

Kombinasjonsbehandling der Lamivudine Teva Pharma B.V. er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under hiv behandling.

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppsstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får symptomer på infeksjon, mens du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.:

Gi beskjed til legen din umiddelbart. Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

Du kan oppleve problemer med benvevet

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for hiv kan utvikle en tilstand kalt osteonekrose. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- hvis de har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- hvis de også tar anti-inflammatoriske legemidler kalt kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis immunforsvaret er veldig svakt
- hvis de er overvektige

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter for å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene: **Gi beskjed til legen din.**

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 Pharma B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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 Pharma B.V.

- Virkestoff er lamivudin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.
Tablettfilm-drasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, polysorbat 80, gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Lamivudine Teva Pharma B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Lysegrå, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter – preget med "L 150" og delestrek på en side og delestrek på den andre.

Lamivudine Teva Pharma B.V. er tilgjengelig i aluminium blisterpakninger inneholdende 20, 30, 60, 80, 90, 100 og 500 tabletter eller HDPE beholdere inneholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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>).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette 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 Pharma B.V. er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lamivudine Teva Pharma B.V.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lamivudine Teva Pharma B.V. er og hva det brukes mot

Lamivudine Teva Pharma B.V. brukes for å behandle hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne og barn.

Virkestoffet i Lamivudine Teva Pharma B.V. er lamivudin. Lamivudine Teva Pharma B.V. tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Lamivudine Teva Pharma B.V. kan ikke kurere hiv-infeksjon fullstendig; det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som har en viktig rolle i å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjoner.

Respons på Lamivudine Teva Pharma B.V. -behandling varierer fra pasient til pasient. Legen din vil overvåke effekten av din behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

Bruk ikke Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Kontakt legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

Noen personer som tar Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andre kombinasjonsbehandlinger for hiv har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- hvis du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon må du ikke slutte å ta Lamivudine Teva Pharma B.V. uten at legen din anbefaler det, fordi hepatitten da kan komme tilbake).
- hvis du er alvorlig **overvektig** (særlig hvis du er kvinne).
- **hvis du eller ditt barn har nyreproblemer**, kan dosen endres.

Kontakt legen din hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon utvikler andre tilstander, som kan være alvorlige. Du må vite hvilke tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker

Hiv-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre hiv-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Lamivudine Teva Pharma B.V.

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Lamivudine Teva Pharma B.V.:

- 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 (brukes for å behandle **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**).
- emtricitabin (brukes for å behandle **hiv-infeksjon**).
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum.
- kladribin (brukes for å behandle hårcelleleukemi).

Ta kontakt med legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Lamivudine Teva Pharma B.V. og lignende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn. Hvis du har tatt Lamivudine Teva Pharma B.V. i løpet av svangerskapet, kan legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

Hiv-positive kvinner må ikke amme, fordi hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Lamivudine Teva Pharma B.V. kan også skilles ut i morsmelk. Dersom du ammer eller vurderer å gjøre det: **Snakk med legen din umiddelbart.**

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite trolig at Lamivudine Teva Pharma B.V. vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Lamivudine Teva Pharma B.V. inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Tablettene svelges med litt vann. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene hele kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke. Dette skal inntas øyeblikkelig.

Ha jevnlig kontakt med legen din

Lamivudine Teva Pharma B.V. bidrar til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til hiv-infeksjon.

Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Lamivudine Teva Pharma B.V. hvis ikke legen din har anbefalt det.

Den anbefalte dosen er

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg:

Vanlig dose er 300 mg daglig.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg tablett er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder og som veier mindre enn 25 kg.

Mikstur er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder eller til pasienter som ikke kan ta tabletter eller som har behov for en lavere dose.

Dersom du eller ditt barn har en nyresykdom er det mulig dosen bør endres.

Snakk med legen din hvis dette gjelder deg eller ditt barn.

Dersom du tar for mye av Lamivudine Teva Pharma B.V.

Dersom du tar for mye av Lamivudine Teva Pharma B.V. bør du kontakte legen din, apotek eller nærmeste legevakt for mer informasjon. Vis dem esken med Lamivudine Teva Pharma B.V. om mulig.

Dersom du har glemt å ta Lamivudine Teva Pharma B.V.

Dersom du har glemt å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette behandlingen som før. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

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

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i

noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Når du behandles for hiv kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Lamivudine Teva Pharma B.V. eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av hiv sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

I tillegg til bivirkningene av Lamivudine Teva Pharma B.V. som er nevnt nedenfor kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for hiv.

Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv”.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- hodepine
- kvalme
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy kroppstemperatur)
- generell sykdomsfølelse
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- søvnproblemer (*insomnia*)
- hoste
- nesesyntomer (irritasjon, rennende nese)
- hudutslett
- hårtap (*alopecia*)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

Mindre vanlige bivirkninger som kan avdekkes ved blodprøver er:

- reduksjon i antall celler som er involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*neutropeni*)
- økning i nivået av leverenzymmer

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- alvorlig allergisk reaksjon med oppsvulmet ansikt, tunge eller hals som kan forårsake svelge- eller pustevansker
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leverbetennelse (hepatitt)

En sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- en økning i nivået av et enzym som kalles amylase

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)
- kribling eller nummenhet i armer, ben, hender eller føtter

En svært sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- at benmargen ikke klarer å produsere nye røde blodceller (aplasi av røde blodceller)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for hiv

Kombinasjonsbehandling der Lamivudine Teva Pharma B.V. er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under hiv behandling.

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppsstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får symptomer på infeksjon mens du tar Lamivudine Teva Pharma B.V.:

Gi beskjed til legen din umiddelbart. Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

Du kan oppleve problemer med benvevet

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for hiv kan utvikle en tilstand kalt osteonekrose. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- Hvis de har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- Hvis de også tar anti-inflammatoriske legemidler kalt kortikosteroider
- Hvis de drikker alkohol
- Hvis immunforsvaret er veldig svakt
- Hvis de er overvektige

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter for å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene: **Gi beskjed til legen din.**

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 Pharma B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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 Pharma B.V.

- Virkestoff er lamivudin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.
Tablettfilm-drasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, polysorbat 80, gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Lamivudine Teva Pharma B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Grå, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter – preget med "L 300" på en side og glatt på den andre.

Lamivudine Teva Pharma B.V. er tilgjengelig i aluminium blisterpakninger inneholdende 20, 30, 60, 80, 90, 100 og 500 tabletter eller HDPE beholdere inneholdende 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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>.