

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Oranssi, kapselin mallinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti – kaiverrus “L 100” toisella puolella. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lamivudine Teva on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuispotilaille, joilla on:

- kompensoitu maksatauti ja merkkejä viruksen aktiivisesta lisääntymisestä, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-arvot ja histologisia merkkejä aktiivisesta maksatulehduksesta ja/tai fibroosista. Lamivudiinihoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoisia antiviraalista lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).
- dekompensoitu maksatauti, yhdistelmänä sellaisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Lamivudine Teva -hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset

Suosittelua Lamivudine Teva -annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus, lamivudiinia tulee käyttää aina yhdessä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa. Näin voidaan pienentää resistenssivaaraa ja vähentää virusten määrää nopeasti.

Hoidon kesto

Suotuisinta hoidon kestoa ei tunneta.

- Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ilman kirroosia, virologisen relapsin vaaran vähentämiseksi hoitoa tulee jatkaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun HBeAg- serokonversio (HBeAg:tä ja HBV DNA:ta ei havaita HBeAb-mittauksessa) on vahvistettu tai HBsAg-serokonversioon saakka tai kunnes teho heikkenee (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT ja HBV DNA -tasoa tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen,

jotta havaitaan mahdollinen myöhäinen virologinen relapsi.

- Potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen ("pre-core mutant") krooninen hepatiitti B-infektio ilman kirroosia, hoitoa tulee jatkaa ainakin kunnes tapahtuu HB-serokonversio tai kun tehon havaitaan heikenneen.. Jos hoito jatkuu pitkään, suositellaan, että hoidon sopivuus arvioidaan säännöllisesti jotta varmistutaan, että hoidon jatkaminen potilaalle on edelleen perusteltua.
- Hoidon lopettamista potilailla, joilla on kompensoitumaton maksatauti tai kirroosi ja potilailla, jotka ovat saaneet maksansiirron, ei suositella (ks. kohta 5.1).

Jos lamivudiinihoito keskeytetään, potilaita on seurattava määrääjoin hepatiitin mahdollisen uusiutumisen varalta. (ks. kohta 4.4).

Kliininen resistenssi

Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, YMDD- (tyrosiini-metioniini-aspartaatti-aspartaatti) mutantin HBV:n kehittyminen voi heikentää lamivudiinilla saatavaa terapeutista vastetta, mistä osoituksena HBV DNA:n määrä lisääntyy ja ALAT-arvo nousee aikaisemmista hoidon aikaisista arvoista. Jos seerumin HBV DNA:n määrä pysyy mitattavalla tasolla vielä 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen, lamivudiinia monoterapiana saaville potilaille on resistenssiriskin vähentämiseksi harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten toiminnan häiriöt

Pienentyneen puhdistuman johdosta seerumin lamivudiinipitoisuudet (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tämän vuoksi pienennettävä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Lamivudine Teva -tabletteja ei voi käyttää, jos tarvittava annos on alle 100 mg.

Tiedot hemodialyysipotilaista (jotka käyvät enintään 4 tunnin dialyysissä 2-3 kertaa viikossa) osoittavat, että kreatiniinipuhdistuman mukaan pienennettyyn lamivudiiniannokseen ei tarvitse dialyysin vuoksi tehdä muita muutoksia.

Maksan toiminnan häiriöt

Tiedot potilaista, joilla on maksan toiminnan häiriöitä, myös sellaisista potilaista, joiden maksan toiminnanvajausta on niin vaikea, että he odottavat maksansiirtoa, osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, ja joita hoidetaan tai aiotaan hoitaa antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla normaaliin ikääntymiseen liittyvällä munuaistoiminnan vähenemisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lamivudiinialtistukseen paitsi potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Lamivudine Teva -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Lamivudine Teva voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitin pahenemisvaiheet

Pahenemisvaiheet hoidon aikana

Kroonisessa hepatiiti B -infektiossa spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä ja niihin liittyy ohimeneviä seerumin ALAT-arvojen nousuja. Antiviraalihoidon aloittamisen jälkeen seerumin ALAT-arvo voi nousta joillakin potilailla seerumin HBV DNA:n vähentyessä. Kompensoitua tautia sairastavilla potilailla näihin seerumin ALAT-arvojen nousuihin ei yleensä ole liittynyt seerumin bilirubiinitason nousua tai merkkejä dekompensoidusta maksataudista.

Pitkäaikaishoidossa on havaittu HBV-kantoja, joiden herkkyys lamivudiinille on vähentynyt (YMDD-mutantti HBV). Joillakin potilailla YMDD-mutantti HBV:n kehittyminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä havaitaan ensisijassa ALAT-arvojen nousuista ja HBV DNA:n uudelleen ilmaantumisesta (ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on YMDD-mutantti HBV, on harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaiseen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Pahenemisvaiheet hoidon lopettamisen jälkeen

Hepatiitin akuuttia pahenemista on havaittu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:n lääkeshoidon. Tämä ilmenee yleensä seerumin ALAT-arvojen nousuna ja uudelleen havaittavana HBV DNA:na. Kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa, joissa ei jälkiseuranta-aikana annettu lääkkeitä, hoidon jälkeiset ALAT-arvojen nousut (yli kolmenkertaisiksi lähtöarvosta) olivat yleisempiä lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (21 %) kuin plaseboa saaneilla potilailla (8 %). Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvojen nousuun liittyi bilirubiinitasojen nousu, oli pieni ja samanlainen molemmissa tutkimusryhmissä (ks. Taulukko 3 kohdassa 5.1). Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla suurin osa hoidonjälkeisistä ALAT-arvojen nousuista tapahtui 8–12 viikkoa hoidon jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksia taudin paheneminen pysähtyi itsestään, mutta myös kuolemantapauksia on ollut. Jos Lamivudine Teva -hoito lopetetaan, potilaita on seurattava säännöllisesti sekä kliinisesti että maksan toimintaa kuvaavien tutkimusten perusteella (ALAT ja bilirubiinipitoisuudet) vähintään neljän kuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen kuvan mukaan.

Pahenemisvaiheet potilailla, joilla on kompensoitumaton kirroosi

Elinsiirtopotilaat ja potilaat, joilla on kompensoitumaton kirroosi, ovat alttiimpia aktiiviselle virusreplikaatiolle. Näiden potilaiden maksan lähes olemattoman toiminnan vuoksi maksatulehduksen aktivoituminen lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen tai lääkityksen tehon menetys hoidon aikana voivat aiheuttaa vakavan ja jopa hengenvaarallisen vajaatoiminnan. Näiden potilaiden hepatiitti B:hen liittyviä kliinisiä, virologisia ja serologisia parametreja, maksan ja munuaisten toimintaa ja antiviraalisen lääkityksen vastetta on seurattava hoidon aikana (vähintään joka kuukausi) ja jos hoito jostakin syystä lopetetaan, vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Seurattavia laboratorioarvoja ovat vähintään seuraavat: seerumin ALAT, bilirubiini, albumiini, veren ureatyppi, kreatiniini ja virologinen status: HBV antigeeni/vasta-aine, ja seerumin HBV DNA pitoisuudet, jos mahdollista. Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriöitä hoidon aikana tai sen jälkeen, on seurattava tarpeen mukaan useammin.

Lamivudiinihoidon uudelleen aloittamisen hyödyistä on vielä liian vähän tietoa potilailla, joille kehittyi merkkejä hepatiitin uusimisesta hoidon jälkeen.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Imeväisillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia), metaboliset häiriöt (hyperlipasemia). Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä on raportoitu (hypertonia, kouristukset, poikkeava käytös). Neurologiset häiriöt voivat olla joko ohimeneviä tai pysyviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat *in utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ja heidät on tutkittava mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan tähän viittaavia löydöksiä tai oireita.

Pediatriset potilaat

Lamivudiinia on annettu lapsille (2-vuotiaille ja sitä vanhemmille) ja nuorille, joilla on kompensoitu krooninen hepatiitti B. Puutteellisista tiedoista johtuen lamivudiinin antamista tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 5.1).

Delta-hepatiitti tai hepatiitti C

Lamivudiinin tehoa potilailla, joilla on myös deltahepatiitti tai hepatiitti C, ei ole varmistettu ja varovaisuutta suositellaan.

Immunosuppressiivihoido

Lamivudiinin käytöstä on vähän tietoa HBeAg-negatiivisilla (pre core mutanteilla) potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien syövän lääkehoito. Lamivudiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Seuranta

Lamivudine Teva -hoitoa saavia potilaita on seurattava säännöllisesti. Seerumin ALAT-arvot ja HBV DNA on mitattava kolmen kuukauden välein HBeAg-positiivisilla potilailla. HBeAg on mitattava kuuden kuukauden välein.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilaille, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat tai joille suunnitellaan antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Hepatiitti B -infektion hoitoon käytettävä tavanomainen 100 mg:n lamivudiiniannos ei sovellu potilaille, jotka saavat HIV-tartunnan tai potilaille, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B sekä HIV. Jos potilaalle, jolla on diagnosoimaton tai hoitamaton HIV-infektio, määrätään hepatiitti B:n hoitoon suositeltu annos lamivudiinia, on seurauksena todennäköisesti nopeasti ilmaantuva resistenssi ja hoitovaihtoehtojen rajautuminen. Tämä johtuu subterapeuttisesta annoksesta sekä sopimattomasta monoterapiasta HIV-infektion hoitoon. HIV-testausta ja -neuvontaa tulee tarjota kaikille potilaille ennen lamivudiinihoidon aloittamista hepatiitti B:n hoitoon sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Hepatiitti B:n tartuttaminen

Hepatiitti B -infektion tartumisesta äidistä sikiöön lamivudiinihoitoa saavilla raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Imeväisten immunisoimiseksi hepatiitti B -virusta vastaan on noudatettava tavanomaisia hoitokeinoja.

Potilaille on syytä kertoa, että lamivudiinihoidon ei ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -infektion tarttumista muihin ja sen vuoksi hoidonkin aikana on noudatettava asianmukaisia varotoimia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lamivudine Teva -tabletteja ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta ja plasman proteiineihin sitoutumisesta sekä erittymisestä lähes yksinomaan muuttumattomana lääkeaineena munuaisten kautta.

Lamivudiini erittyy pääosin aktiivisen orgaanisen kationierityksen kautta. Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa tulisi ottaa huomioon varsinkin, kun lääkevalmisteen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatiotie on aktiivinen munuaiserytys orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet (esim. ranitidiini, simetidiini) erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta, ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Aineilla, jotka erittyvät pääosin joko aktiivisen orgaanisten anionien kuljetusjärjestelmän kautta tai suodattamalla munuaisherästä, ei todennäköisesti ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Trimetopriimisulfametoksatsolin (160 mg + 800 mg) antaminen samanaikaisesti lamivudiinin kanssa lisäsi lamivudiinialtistusta noin 40 %. Lamivudiinilla ei ollut vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Lamivudiiniannostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt.

Plasman tsidovudiinipitoisuudessa C_{max} havaittiin nousu (28 %), kun tsidovudiinia annettiin yhdessä lamivudiinin kanssa. Kokonaisaltistus (määriteltynä AUC:nä) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ollut vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan. (ks. kohta 5.2).

Samanaikaisesti annetuilla lamivudiinilla ja alfa-interferonilla ei ole farmakokineettistä interaktiota. Potilailla, jotka saivat samanaikaisesti lamivudiinin kanssa yleisesti käytettyjä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita (esim. siklosporiini A), ei havaittu kliinisesti merkittäviä haitallisia interaktioita. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Emitrisitabiini

Yhtäläisyyksien vuoksi Lamivudine Tevaa ei tulisi annostella toisten sytidiinianalogien, kuten emitrisitabiinin, yhteydessä. Lisäksi Lamivudine Tevaa ei tulisi ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4.)

Kladribiini

In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sorbitoli

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen (aikuisten vuorokausiannos HIV:n hoidossa) samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa (AUC_{∞}) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin C_{max} -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Lamivudine Teva -valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä

samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HBV-virusmäärän seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa nähtiin lisääntynyt aikaisten sikiökuolemien määrä kaniineilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on osoitettu läpäisevän ihmisen istukan.

Antiretroviraalisesta raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) saaduissa ihmisiä koskevista tiedoista yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä sikiön epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/imeväiseen. Alle 1 % näistä naisista oli saanut hoitoa HBV-infektioon, kun taas suurin osa oli saanut hoitoa HIV-infektioon suuremmilla annoksilla ja muilla samanaikaisilla lääkkeillä. Lamivudine Teva -valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Imetys

Tietoa on yli 200 lamivudiinia HIV:n hoitoon saaneesta äiti/lapsi –parista. HIV:n hoitoa saaneiden äitien rintaruokittujen lasten lamivudiinipitoisuudet seerumissa ovat hyvin pieniä (alle 0,06–4 % äidin seerumin lamivudiinipitoisuuksista). Pitoisuus laskee progressiivisesti mittaamattomille tasoille, kun rintaruokitut imeväiset saavuttavat 24 viikon iän. Rintaruokitus imeväisen nielemän lamivudiinin kokonaismäärä on hyvin pieni ja sen vuoksi se saa todennäköisesti aikaan altistuksia, joilla on suboptimaalinen antiviraalinen teho. Äidin hepatiitti B -infektio ei ole vasta-aihe imettämiseksi, jos lapsi saa syntyessään riittävän suojan hepatiitti B:n estämiseksi. Ei myöskään ole todisteita siitä, että rintamaidon vähäiset lamivudiinimäärät aiheuttaisivat rintaruokituille imeväisille haittavaikutuksia. Sen vuoksi lamivudiinia HBV-infektion hoitoon saavat äidit voivat harkita imettämistä ottaen huomioon imetyksestä lapselle koituvan hyödyn ja lääkehoidosta äidille olevan hyödyn. Jos HBV siirtyy äidistä lapseen ennaltaehkäisevistä varotoimista huolimatta, on syytä harkita imettämisen lopettamista, jotta imeväiselle ei kehity lamivudiinille resistenttejä mutantteja.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä lisääntymiskokeissa ei ole havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3).

Mitokondrion toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia vaurioita mitokondriolle. Mitokondrion toimintahäiriöitä on raportoitu imeväisillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai postnataalisesti nukleosidianalogeille (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että lamivudiinihoidon aikana on raportoitu yleistä huonovointisuutta ja väsymystä. Potilaan kliininen tila ja lamivudiinin haittavaikutusprofiili tulee pitää mielessä, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia esiintyi yhtä paljon plaseboa ja lamivudiinia saaneilla potilailla (ALAT- ja kreatiiniinikinaasiarvoja lukuun ottamatta, ks. alla). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat huonovointisuus ja väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävät nenänielu- ja kurkkutuntemukset, päänsärky, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Taulukoidut haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimitään ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuusluokat on annettu vain niille haittavaikutuksille, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti aiheutuneen lamivudiinista. Ilmaantuvuudet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten ilmaantuvuusluokat perustuvat pääosin kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 1171 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta, jotka saivat lamivudiinia 100 mg annoksella.

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Trombosytopenia
aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin harvinainen	maitohappoasidoosi
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Angioedeema
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset	ALAT-arvojen nousu (ks. kohta 4.4)
Hepatiitin pahenemista, mikä on havaittu ensisijassa ALAT-arvojen nousuna, on raportoitu hoidon aikana ja lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat tapaukset ovat olleet itsestään rajoittuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksiakin on ollut erittäin harvoin (ks. kohta 4.4).	
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset	Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Kreatiinikinaasiarvon nousu
Yleiset	Lihaskrampit, mukaan lukien myalgia ja krampit*
Tuntematon	Rabdomyolyyysi

* Faasin III tutkimuksissa ilmaantuvuus lamivudiiniryhmässä ei ollut suurempi kuin plaseboryhmässä.

Pediatriset potilaat

Vähäisen 2 – 17 -vuotiaista lapsista saatavilla olevan tiedon perusteella ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä aikuisiin verrattuna.

Muut erityisryhmät

HIV-potilailla on raportoitu pankreatiittitapauksia ja perifeeristä neuropatiaa (parestesioita) vaikka yhteyttä lamivudiinihoitoon ei olekaan voitu varmistaa. Kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla tapauksia oli saman verran plasebolla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutusosiossa listattuja haittoja lukuun ottamatta, lamivudiinin akuutin yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkovaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä - systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF05

Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on antiviraalinen lääkeaine, joka on erittäin tehokas hepatiitti B -virusta vastaan kaikissa tutkituissa solulinjoissa ja kokeellisesti infektoiduissa eläimissä.

Sekä infektoituneet että infektoitumattomat solut metaboloivat lamivudiinin trifosfaatiksi (TP), joka on emoyhdisteen aktiivinen muoto. Trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika maksasoluissa on 17-19 tuntia *in vitro*. Lamivudiini-TP toimii hepatiitti B -viruksen polymeraasin substraattina.

Viruksen DNA:n muodostuminen keskeytyy, kun lamivudiini-TP:n liittämisestä ketjuun seuraa ketjun päättäminen.

Lamivudiini-TP ei häiritse solun normaalia deoksinukleotidimetaboliaa. Se estää nisäkkäiden alfa ja beta DNA polymeraasia vain heikosti. Lisäksi lamivudiini-TP vaikuttaa vain vähän nisäkkään solun DNA:n koostumukseen.

Tutkimuksissa, jotka liittyivät lääkeaineen mahdollisiin vaikutuksiin mitokondrion rakenteeseen, DNA:n koostumukseen ja toimintaan, lamivudiini ei ollut merkittävästi toksinen. Sen kyky alentaa mitokondrion DNA-pitoisuutta on hyvin pieni, se ei sitoudu mitokondrion DNA:han pysyvästi eikä se toimi mitokondrion DNA gammapolymeraasin estäjänä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja kompensoitu maksasairaus

Kontrolloiduissa tutkimuksissa vuoden kestänyt lamivudiinihoito vähensi HBV DNA:n replikaatiota merkittävästi [34 - 57 %:lla potilaista määrät alittivat mitattavan tason (Abbott Genostics liuoshybridisaatiotesti, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalisoi ALAT-arvoja (40 - 72 %:lla potilaista), sai aikaan HBeAg-serokonversion (ei HBeAg:tä ja HBV DNA -määrät alle mitattavan tason HBeAb määrittämisellä [tavanomaisella määrittämenetelmällä] 16 - 18 %:lla potilaista) ja paransi histologista kuvaa (38-52 %:lla potilaista Knodellin histologista aktiviteettia mittaava indeksi laski ≥ 2 pistettä) ja vähensi fibroosin kehittymistä (3 - 17 %:lla potilaista) ja kehittymistä kirroosiksi.

Lamivudiinihoidon jatkaminen vielä kahdella vuodella niillä potilailla, joilla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota kontrolloidun tutkimuksen ensimmäisen vuoden aikana, sai aikaan fibroosin paranemista edelleen. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV, 50 %:lla (41/82) potilaista maksatulehduksessa tapahtui paranemista ja 71 %:lla (40/57) niistä potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä. Fibroosin paranemista tapahtui 63 %:lla (19/30) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja 50 %:lla (22/44) potilaista joilla oli tämä mutantti. Viidellä prosentilla (3/56) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja kolmellatoista prosentilla (11/82) potilaista, joilla oli YMDD-mutanttia, maksatulehdus paheni verrattuna ennen hoitoa vallinneeseen tilanteeseen.

Tauti eteni kirroosiksi 6 %:lla (4/69) potilaista, joilla oli YMDD-mutantti, mutta ei yhdelläkään, jolla ei ollut tätä mutanttia.

Aasialaisilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (NUCB3018) HBeAg-serokonversio tapahtui 48 %:lla (28/52) potilaista ja ALAT-arvot normalisoituivat 47 %:lla (15/32) potilaista viiden vuoden hoidon loppuun mennessä. HBeAg-serokonversiota tapahtui enemmän potilailla, joilla oli kohonneet ALAT-arvot; 77 %:lla (20/26) potilaista joilla ALAT-arvo oli ennen hoitoa $> 2 \times$ normaaliarvon yläraja, tapahtui serokonversio. Viiden vuoden lopussa kaikkien potilaiden HBV DNA-tasot olivat alle mitattavan tason tai alempia kuin ennen hoitoa.

Yhteenveto tutkimustuloksista YMDD-mutanttistatusten mukaan esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Viiden vuoden hoidon tehokkuus YMDD-statusen mukaan (aasialainen tutkimus) NUCB3018

<i>YMDD-mutantti HBV -status</i>	potilaita, % (lk)	
	YMDD¹	ei-YMDD¹
<u>HBeAg serokonversio</u>		
- kaikki potilaat	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALAT-lähtöarvo $\leq 1 \times$ normaalin yläraja	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALAT-lähtöarvo $> 2 \times$ normaalin yläraja ¹	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV DNA ei mitattavissa</u>		
- lähtöarvo ²	5 (2/40)	6 (1/18)
- viikko 260 ³		
negatiivisia	8 (2/25)	0
positiivisia < lähtöarvo	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivisia > lähtöarvo	0	0
<u>ALAT-arvon normalisoituminen</u>		
- lähtöarvo		
normaali	28 (11/40)	33 (6/18)
yli normaalin	73 (29/40)	67 (12/18)
- viikko 260		
normaali	46 (13/28)	50 (2/4)
yli normaalin < lähtöarvo	21 (6/28)	0
yli normaalin > lähtöarvo	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Potilaat määriteltiin YMDD-mutanteiksi, jos heillä oli $\geq 5\%$ YMDD-mutantti HBV missä tahansa vuotuisessa mittauksessa 5-vuotiskauden aikana. Potilaat määriteltiin kuuluvaksi ei-YMDD mutantti -ryhmään, jos $> 95\%$ HBV:stä oli villiä kantaa kaikissa vuosittaisissa mittauksissa 5-vuotisen tutkimusjakson aikana

2 Abbott Genostics iuoshybridisaatiomääritys (LLOD $< 1,6$ pg/ml)

3 Chiron Quantiplex määritys (LLOD 0,7 Meq/ml)

YMDD-statusen mukaista vertailevaa tietoa oli myös käytettävissä, mutta vain kolmeen vuoteen saakka. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV 46 %:lla (18/39) nekroottis/tulehduksellinen aktiviteetti oli vähentynyt ja 23 %:lla (9/39) lisääntynyt. Potilailla, joilla ei ollut YMDD-mutanttia 74 %:lla (20/27) oli nekroottis/tulehduksellisen aktiviteetin vähenemistä ja 7 %:lla (2/27) tapahtui huononemista.

HBeAg-serokonversion jälkeen serologinen vaste ja kliininen remissio ovat yleensä pysyviä lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Relapsi serokonversion jälkeen on kuitenkin mahdollinen. Pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa potilailla, joilla oli tapahtunut serokonversio ja jotka lopettivat lamivudiinihoidon, 39 %:lla potilaista tapahtui virologinen relapsi myöhään. Sen vuoksi HbeAg-serokonversion jälkeen potilaita on ajoittain tutkittava serologisen ja kliinisen vasteen jatkuvuuden varmistamiseksi. Potilaille, joilla serologinen vaste ei säily, on syytä harkita hoidon uudelleenaloittamista joko lamivudiinilla tai jollakin muulla antiviraalilla, jotta HBV saadaan uudelleen kliinisesti hallintaan.

Potilailla, joita seurattiin enintään 16 viikon ajan sen jälkeen, kun he olivat lopettaneet vuoden hoidon, ALAT-arvojen kohoaminen oli yleisempää niillä, jotka olivat saaneet lamivudiinia kuin potilailla,

jotka olivat saaneet plaseboa. Taulukossa 2 esitetään hoidon jälkeisten ALAT-arvojen nousu viikkojen 52 ja 68 välillä potilailla, jotka lopettivat lamivudiinin viikon 52 kohdalla ja saman tutkimuksen potilailla, jotka saivat plaseboa koko hoitajakson ajan. Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvot ja niihin liittyen bilirubiiniarvot nousivat, oli pieni. Osuus oli samanlainen lamivudiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

Taulukko 2: ALAT-arvojen kohoaminen hoidon jälkeen 2 plasebokontrolloidussa aikuistutkimuksessa

Epänormaali arvo	potilaat, joilla kohonnut ALAT/ potilaat, joista havaintoja*	
	Lamivudiini	Plasebo
ALT $\geq$ 2 x lähtöarvo	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq$ 3 x lähtöarvo†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq$ 2 x lähtöarvo ja ALATin arvo > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 x lähtöarvo; ja bilirubiini >2 x normaalin yläraja ja $\geq$ 2 x lähtöarvo	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Kukin potilas voi esiintyä yhdessä tai useammassa ryhmässä.

† Verrattavissa WHO:n luokituksen toksisuusluokkaan 3.

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B-infektio

Alustavat tiedot osoittavat, että lamivudiinin teho potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio on samanlainen kuin potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen hepatiitti B -infektio. 71 %:lla potilaista HBV DNA:n määrä laski alle mitattavan tason, 67 %:lla potilaista ALAT normalisoitui ja 38 %:lla Knodellin histologista aktiivisuutta mittaava indeksi parani vuoden hoidon jälkeen. Kun lamivudiinihoito lopetettiin, suurimmalla osalla potilaista (70 %) virustuotanto alkoi uudestaan.

Tietoa on myös HBeAg-negatiivisilla potilailla tehdystä lamivudiinihoitojatkokutkimuksesta (NUCAB3017). Tässä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen ALAT-arvot normalisoituivat 43 %:lla (30/69) ja HBV DNA -arvot laskivat alle mitattavan tason 47 %:lla (32/68) potilaista ja nekroottistulehduksellista aktiviteettia mittaavat arvot paranivat 37 %:lla (18/49) potilaista. Potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä 64 %:lla (14/22) nekroottistulehduksellinen asteikko parani ja 5 %:lla (1/22) huononi hoitoa edeltäneestä tilanteesta. Potilaista, joilla oli mutanttia, 15 %:lla (4/26) nekroottis-tulehduksellinen arvo parani ja 31 %:lla (8/26) huononi hoitoa edeltäneestä. Yhdelläkään potilaalla kummassakaan ryhmässä tauti ei edennyt kirroosiksi.

YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen yleisyys ja sen vaikutus hoitovasteeseen

Lamivudiinimonoterapia saa aikaan YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen noin 24 %:lla potilaista vuoden hoidon jälkeen. Osuus kasvaa 69 %:iin viiden vuoden hoidon jälkeen. YMDD-mutantin HBV:n kehittymiseen liittyy joillakin potilailla heikentynyt hoitovaste, mitä osoittaa HBV:n DNApitoisuuksien nousu ja ALAT-arvojen kohoaminen aikaisemmista hoidon aikana mitatuista arvoista, hepatiitin pahenemista kuvaavien merkkien ja oireiden kehittyminen ja/tai maksan nekroottis-tulehduksellisten arvojen huononeminen. YMDD-mutantin HBV-riskin vuoksi ei ole asianmukaista jatkaa lamivudiinia monoterapiana potilaille, joilla seerumin HBV DNA:n määrä on mitattavalla tasolla 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavat potilaat, joilla oli YMDD-mutanttia HBV:tä ja kompensoitu maksasairaus (NUC20904) ja joilla virologinen ja biokemiallinen vaste lamivudiinille oli heikentynyt (n = 95), adefoviiridipivoksiilin lisääminen 100 mg -lamivudiinilääkitykseen annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi sai aikaan keskimääräisen HBV DNA:n vähenemisen 4,6 log₁₀ kopiolla/ml verrattuna keskimääräiseen 0,3 log₁₀ kopiota/ml lisäykseen potilailla, jotka saivat lamivudiinimonoterapiaa. ALAT-arvot normalisoituivat 31 %:lla (14/45) potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa ja 6 %:lla (3/47) pelkkää lamivudiinia saaneista. Virusten määrä pysyi yhdistelmähoidolla pienenä (seurantatutkimus

NUC20917) toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104. Potilaiden virologinen ja biokemiallinen vaste parani jatkuvasti tänä aikana.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin, mitkä tekijät vaikuttavat HBV DNA:n läpilyönteihin, 159 aasialaista HBeAg-positiivista potilasta sai lamivudiinia ja heitä seurattiin keskimäärin melkein 30 kuukautta. Niillä potilailla, joilla oli yli 1 000 HBV DNA -kopiota/ml kuuden kuukauden (24 viikon) lamivudiinihoidon kohdalla oli 63 % todennäköisyys kehittää YMDD-mutantti verrattuna 13 %:iin potilailla, joilla oli alle 1 000 HBV DNA -kopiota/ml 24 viikon lamivudiinihoidon jälkeen (NUCB3009 ja NUCB3018).

Kokemus potilaista, joilla on kompensoitumaton maksasairaus

Plasebokontrolloituja tutkimuksia ei ole katsottu sopiviksi potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus eikä niitä ole tehty. Kontrolloimattomissa tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin ennen maksansiirtoa ja sen aikana, HBV DNA:n määrä saatiin pidetyksi tehokkaasti alhaalla ja ALAT-arvot normalisoituivat. Kun lamivudiinihoitoa jatkettiin maksansiirron jälkeen, siirrännäisen HBV-re-infektoitumista tapahtui vähemmän, HBsAg-negatiivisuus lisääntyi ja vuoden hengissäpysymismäärä oli 76 - 100 %.

Kuten olettaa saattaa, samanaikaisen immunosuppression vuoksi YMDD mutantti lisääntyi 52 viikon hoidon jälkeen nopeammin (36 % - 64 %) maksansiirtopotilailla kuin immuunivasteeltaan normaaleilla kroonisesta hepatiitti B:stä kärsivillä potilailla (14 % - 32 %).

40 potilasta (HBeAg-negatiivista tai -positiivista), joilla oli dekompensoitu maksatauti tai uusiutuva HBV-infektio maksansiirron jälkeen ja YMDD-mutantti osallistui myös tutkimuksen NUC20904 avoimeen osaan. Kun lääkitykseen 100 mg/vrk lamivudiinia lisättiin 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi, keskimääräinen HBV DNA:n väheneminen oli 4,6 log₁₀ kopiota/ml. Myös maksafunktion paranemista nähtiin vuoden hoidon jälkeen. Virussuppressio säilyi yhdistelmähoidolla tällä tasolla toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104 (seurantatutkimus NUC20917). Suurimmalla osalla potilaista maksan toimintaa kuvaavat parametrit pysyivät parempina ja potilaat hyötyivät hoidosta edelleen kliinisesti.

Kokemus krooninen hepatiitti B -infektiopotilaista, joilla on pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 651 potilasta, joilla oli kliinisesti kompensoitunut krooninen hepatiitti B -infektio ja histologisesti varmennettu fibroosi tai kirroosi, lamivudiinihoito (joka kesti keskimäärin 32 kuukautta) vähensi taudin yleistä etenemistä merkittävästi (34/436, 7,8 % lamivudiini ja 38/215, 17,7 % plasebo, p = 0,001). Tätä osoittaa niiden potilaiden osuuden merkittävä väheneminen, joilla oli kohonneet Child-Pugh arvot (15/436, 3,4 % ja 19/215, 8,8 %, p = 0,023) tai joille kehittyi maksasolukarsinooma (17/436, 3,9 % ja 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Lamivudiiniryhmässä tauti eteni enemmän potilailla, joilla oli YMDD-mutanttia HBV DNA:ta (23/209, 11 %) kuin potilailla, joilla ei ollut tätä mutanttia (11/221, 5 %). Tauti eteni kuitenkin vähemmän lamivudiiniryhmän YMDD-potilailla kuin plaseboryhmässä (23/209, 11 % ja 38/214, 18 %). Vahvistettu HBeAg-serokonversio tapahtui 47 %:lla (118/252) lamivudiinia saaneista potilaista. 93 % (320/345) potilaista, jotka saivat lamivudiinia muuttui HBV DNA -negatiivisiksi (VERSANT [versio 1], bDNA-koe, LLOD < 0,7 MEq/ml) tutkimuksen aikana.

Kokemus lapsista ja nuorista

Lamivudiinia annettiin lapsille ja nuorille, joilla oli kompensoitu krooninen hepatiitti B -infektio, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 286 2 - 17-vuotiaista potilasta. Suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli hyvin lievä hepatiitti B. Annosta 3 mg/kg kerran vuorokaudessa (korkeintaan 100 mg vuorokaudessa) annettiin 2 - 11-vuotiaille lapsille ja annosta 100 mg kerran vuorokaudessa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Annoksen oikeellisuus on vielä vahvistettava. HBeAg-serokonversioiden (HBeAg:n ja HBV DNA:n häviäminen HBeAb-määrityksellä) määrissä ei näillä potilailla ollut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboryhmän ja lamivudiiniryhmän välillä (osuudet vuoden kuluttua olivat 13 % (12/95) plasebolla vs 22 % (42/191) lamivudiinilla; p = 0,057). HBV:n YMDD-mutanttia esiintyi yhtä paljon kuin aikuisilla, vaihdellen 19 %:sta viikon 52 kohdalla korkeimmillaan 45 %:iin potilailla, joilla hoitoa oli jatkettu keskeytyttä 24 kuukauden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin suolistosta ja oraalisesti annetun lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on normaalisti 80 - 85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika ($T_{\max}$) huippupitoisuuteen seerumissa ($C_{\max}$) on noin 1 tunti. Terapeuttisilla annostasoilla, 100 mg kerran vuorokaudessa, $C_{\max}$ on noin 1,1 - 1,5 µg/ml ja alimmat arvot 0,015 - 0,020 µg/ml.

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruoan kanssa johtaa pidempään $T_{\max}$ -aikaan ja alempaan huippupitoisuuteen (alenee enimmillään 47 %:lla). Lamivudiinin hyötyosuuteen ruoalla ei kuitenkaan ole vaikutusta (AUC:llä mitattuna) ja sen vuoksi lamivudiini voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakautumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu albumiiniin vain rajoitetusti.

On olemassa vähäistä tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivoselkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen ja seerumin lamivudiinipitoisuussuhde 2 - 4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12.

Biotransformaatio

Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metabolisten lääkeaineinteraktioiden todennäköisyys on pieni, mikä johtuu vähäisestä maksametaboliasta (5-10 %) ja vähäisestä sitoutumisesta proteiiniin.

Eliminaatio

Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,3 l/h/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Pääosa lamivudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan suodattamalla munuaisherästä sekä aktiivisen erityksen kautta (orgaaninen kationikuljetusjärjestelmä). Noin 70 % lamivudiinista erittyy munuaisten kautta.

Eritvisryhmät

Tutkimukset potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten toiminnanvajausta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvajauksella ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Maksansiirtopotilaista saadut rajoitetut tiedot osoittavat, että heikentyneellä maksan toiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan, mikäli potilaalla ei ole samanaikaisesti munuaisten toiminnanvajausta.

Vanhuspotilaiden lamivudiinin farmakokineettinen profiili viittaa siihen, että tavanomainen ikääntyminen ja siihen liittyvä munuaisten toiminnan heikentyminen vaikuttaa kliinisesti merkittävästi lamivudiinialtistukseen vain niillä potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Kaikkein suurimmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti todennäköisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia. Kliinisissä tutkimuksissa näitä vaikutuksia havaittiin harvoin.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfoomakokeessa. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 60-70 kertaa korkeammat kuin ennakoitujen kliinisten plasmapitoisuuksien. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiiviteettiä ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei liittynyt genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisuuteen viittaavaa eikä niissä ole todettu vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Lamivudiini aiheuttaa varhaista alkiokuolleisuutta kantaville kaniineille, kun lääkettä annetaan ihmisen terapeuttista altistusta vastaavina annoksina, mutta ei rotille erittäin korkeillakaan systeemisillä altistuksilla.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet lamivudiinilla olevan karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 3cP

Hypromelloosi 6cP

Titaanidioksidi

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Rautaoksidi, keltainen

Rautaoksidi, punainen

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset:

Valkoiset, läpikuultamattomat PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 28, 30, 84 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia

Purkit:

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa valkoinen läpinäkymätön lapsiturvallinen PE-kierrekorkki ja avaamattomuuden osoittava sinetti.

Pakkauskoost: 60 kalvopäällysteistä tablettia

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa valkoinen läpinäkymätön lapsiturvallinen, peukaloinnin paljastava PP-kierrekorkki, josta havaitaan, jos sitä on peukaloitu, ja avaamattomuuden osoittava sinetti.

Pakkauskoost: 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/566/001– 28 tablettia

EU/1/09/566/002 – 30 tablettia

EU/1/09/566/003 – 84 tablettia

EU/1/09/566/004 – 100 tablettia

EU/1/09/566/005 – 60 tablettia (tablettipurkki)

EU/1/09/566/006 – 60 tablettia (tablettipurkki, jossa on peukaloinnin paljastava korkki)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakova
Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaukset:
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lamivudine Teva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Sisäpakkaus (läpipainopakkauksen folio)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

TEVA B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Tablettipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tablettipurkki:
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/566/005
EU/1/09/566/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus (kotelo)
Lamivudine Teva 100 mg

Sisäpakkaus (pullon etiketti):
Jos ulkopakkausta ei ole käytössä
Lamivudine Teva 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ulkopakkaus (kotelo)
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

Sisäpakkaus (pullon etiketti):
Jos ulkopakkausta ei ole käytössä
<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus (kotelo)
PC
SN
NN

Sisäpakkaus (pullon etiketti)
<PC
SN
NN>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lamivudine Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lamivudine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine Teva -tabletteja
3. Miten Lamivudine Teva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lamivudine Teva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lamivudine Teva on ja mihin sitä käytetään

Lamivudine Tevan vaikuttava aine on lamivudiini.

Lamivudine Tevaa käytetään pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon.

Lamivudine Teva on viruslääke, joka heikentää hepatiitti-B virusta ja se kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin lääkkeisiin.

Hepatiitti B on virus, joka aiheuttaa pitkäaikaisen (kroonisen) maksatulehduksen ja voi johtaa maksavaurioon. Lamivudine Tevaa voidaan käyttää potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, mutta maksa kuitenkin toimii normaalisti (*kompensoitu maksasairaus*) ja yhdessä muiden lääkkeiden kanssa potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö eikä maksa toimi normaalisti (*dekompensoitu maksasairaus*).

Lamivudine Teva -hoito voi vähentää kehossasi olevien hepatiitti B-virusten määrää. Tämän pitäisi pienentää maksavauriota ja parantaa maksasi toimintakykyä. Lamivudine Teva -hoito ei vaikuta samalla tavalla kaikkiin potilaisiin. Lääkäri valvoo säännöllisillä verikokeilla, miten hoito tehoaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lamivudine Teva -tabletteja

Terveyspalvelujen tuottajan tulee tarjota sinulle neuvontaa ja testausta HIV-infektion varalta ennen lamivudiinin aloittamista hepatiitti B -infektion hoitoon sekä hoidon aikana. Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, ks. kohta 3.

Älä ota Lamivudine Teva -tabletteja

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

➔ **Keskustele lääkärin kanssa, jos arvelet tämän koskevan sinua.**

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut Lamivudine Tevaa tai muita samanlaisia lääkkeitä saavat potilaat ovat alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Sinun on hyvä tietää lisäriskeistä:

- jos sinulla on joskus ollut muunlaisia **maksasairauksia**, kuten hepatiitti C-infektio
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin näistä koskee sinua.** Voit tarvita ylimääräisiä tarkistuskäyntejä, joihin liittyy myös verikokeita, lääkityksesi aikana. **Ks.** lisätietoja riskeistä kohdasta 4.

Älä lopeta Lamivudine Teva -hoitoa ilman lääkärin ohjetta, koska on olemassa mahdollisuus, että maksatulehduksesi pahenisi. Kun lopetat Lamivudine Teva -hoidon, lääkäri jatkaa seurantaasi vähintään neljän kuukauden ajan mahdollisten ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa, että sinulta otetaan verinäytteitä maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta. Ks. lisätietoa Lamivudine Tevan ottamisesta kohdasta 3.

Suojaa muita ihmisiä

Hepatiitti B -infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on tämä infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja injektioneuloja). Lamivudine Teva ei estä sinua tartuttamasta hepatiitti B -infektiota muihin. Suojataksesi muita hepatiitti B -tartunnalta:

- **Käytä kondomia**, jos harrastat suuseksiä tai olet sukupuoliyhteydessä.
- **Varo veren välityksellä tapahtuvaa tartuntaa** – esimerkiksi älä käytä samoja neuloja muiden kanssa.

Muut lääkevalmisteet ja Lamivudine Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien luontaislääkkeitä ja muut reseptivapaat lääkkeet.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos alat käyttää jotain uutta lääkettä Lamivudine Teva -hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää yhdessä Lamivudine Tevan kanssa:

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
 - muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV:n** (AIDS-virustartunnan) hoitoon
 - emtrisitabiini (käytetään **HIV-infektion tai hepatiitti B -infektion** hoitoon)
 - kladribiini (käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon).
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos saat jotain näistä lääkkeistä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** Lamivudine Tevan raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä vaaroista ja hyödyistä.

Älä lopeta Lamivudine Teva -hoitoa ilman lääkärin määräystä.

Lamivudine Teva voi erittyä äidinmaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

- ➔ **keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Lamivudine Tevaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lamivudine Teva saattaa aiheuttaa väsymystä, mikä voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

- ➔ Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin olet varma, ettei tämä koske sinua.

Lamivudine Teva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lamivudine Teva –tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pidä jatkuvasti yhteyttä lääkäriin

Lamivudine Teva auttaa pitämään hepatiitti B -infektion hallinnassa. Sinun on jatkettava sen ottamista joka päivä pitämään tautisi hallinnassa ja estämään sen pahenemisen.

➔ **Pidä yhteyttä lääkäriin äläkä lopeta Lamivudine Tevan ottamista** ilman, että lääkäri neuvoo tekemään niin.

Kuinka paljon Lamivudine Tevaa on otettava

Tavanomainen Lamivudine Teva -annos on yksi tabletti (100 mg lamivudiinia) kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuaisten toiminnassa häiriötä.

Lamivudiinista on olemassa oraaliliuos potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän annoksen tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio tai jotka voivat saada HIV-infektion

Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, jota ei hoideta lääkkeillä samanaikaisesti kun käytät lamivudiinia hepatiitti B -infektion hoitoon, HI-virus voi kehittää vastustuskyvyn tietyille HIV-lääkkeille ja muuttua vaikeammin hoidettavaksi. Lamivudiinia voidaan käyttää myös HIV-infektion hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on HIV-infektio. Lääkäri saattaa hoitaa sinua toisella lääkkeellä, joka sisältää suuremman annoksen lamivudiinia, yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa, sillä pienempi lamivudiiniannos 100 mg ei riitä HIV-infektion hoitoon. Jos suunnittelet muuttavasi HIV-lääkitystäsi, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua.

Niele tabletit kokonaisina veden kera. Lamivudine Teva voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Jos otat enemmän Lamivudine Teva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian suuren annoksen Lamivudine Teva -valmistetta, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, lähimmän sairaalan päivystykseen tai Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147 111) lisäohjeiden saamiseksi. Jos mahdollista näytä heille Lamivudine Teva -valmisteen pakkaus.

Jos unohdat ottaa Lamivudine Teva -tabletteja

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Jatka sen jälkeen lääkkeen ottamista kuten ennenkin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta Lamivudine Teva -tablettien ottoa

Älä lopeta Lamivudine Teva -tablettien ottamista keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. On vaara, että hepatiitti-infektiosi pahenee (ks. kohta 2). Kun lopetat Lamivudine Tevan ottamisen, lääkäri seuraa sinua ainakin neljän kuukauden ajan ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa verikokeiden ottamista kohonneiden maksaentsyymiarvojen havaitsemiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lamivudiinilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävä tunne kurkussa, päänsärky, mahavaivat ja -kivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, maksaentsyymiarvojen ja lihasten tuottamien entsyymien määrän nousu (ks. *alla*).

Allerginen reaktio

Nämä ovat harvinaisia (voi esiintyä 1 potilaalla tuhannesta). Oireita ovat:

- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- nielemis- tai hengitysvaikeudet

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat näitä oireita. Lopeta Lamivudine Tevan käyttö.**

Haittavaikutukset, joita Lamivudine Tevan katsotaan aiheuttavan:

Hyvin yleinen haittavaikutus (näitä voi olla useammalla kuin yhdellä kymmenestä), jotka voivat näkyä verikokeissa:

- joidenkin maksaentsyymien (*transaminaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki maksatulehduksesta tai maksavaurioista.

Yleinen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä):

- krampit ja lihaskivut
- koholla oleva ihottuma tai paukammat missä tahansa keholla

Yleinen haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinfosfokinaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki kudolvaurioista.

Hyvin harvinainen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta):

- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Muita haittavaikutuksia

Muita haittavaikutuksia on ollut hyvin pienellä määrällä potilaista, mutta niiden tarkkaa esiintyvyyttä ei tiedetä.

- lihaskudoksen vauriot
- maksasairauden merkittävä paheneminen Lamivudine Teva -hoidon lopettamisen jälkeen tai hoidon aikana, jos hepatiitti B -virus tulee resistentiksi Lamivudine Tevalle. Tämä tila voi joillakin potilailla johtaa kuolemaan.

Haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- veren hyötymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*).

Jos saat haittavaikutuksia

➔ **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lamivudine Teva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Lamivudine Teva -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia tabletin ulkonäössä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lamivudine Teva sisältää

- Vaikuttava aine on lamivudiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, polysorbaatti 80, keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Oranssi, kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti – kaiverrus “L100” toisella puolella. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lamivudine Teva on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, joissa on 28, 30, 84 tai 100 tablettia, tai HDPE-purkkeihin, joissa on 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.