

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten

Lichtgrijze, diamantvormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 14,5 mm en een breedte van ongeveer 7,0 mm - gegraveerd met "L 150" en een breukgleuf op één zijde en een breukgleuf op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten

Grijze, diamantvormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 18,0 mm en een breedte van ongeveer 8,0 mm – gegraveerd met "L 300" op één zijde en vlak aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lamivudine Teva Pharma B.V. is geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatie therapie voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een HIV-infectie.

Lamivudine is ook beschikbaar als drank voor kinderen ouder dan 3 maanden met een lichaamsgewicht van minder dan 14 kg en voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken (zie rubriek 4.4).

Patiënten die wisselen tussen lamivudine drank en lamivudine tabletten moeten de doseringsaanbevelingen opvolgen die specifiek bij de formulering horen (zie rubriek 5.2).

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg)

De aanbevolen dosering voor lamivudine is 300 mg per dag. Dit kan toegediend worden als 150 mg tweemaal daags of 300 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

De tablet van 300 mg is enkel geschikt voor het eenmaal daagse regime.

Kinderen (met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg)

Het wordt aanbevolen om Lamivudine Teva Pharma B.V. tabletten te doseren volgens een indeling op lichaamsgewicht.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 20 kg tot < 25 kg: de aanbevolen dosering is 225 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) in de ochtend en 150 mg (een hele 150 mg tablet) in de avond of als 225 mg (anderhalve 150 mg tablet) eenmaal per dag.

Kinderen met een lichaamsgewicht van 14 kg tot < 20 kg: de aanbevolen dosering is 150 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) tweemaal daags of als 150 mg (een hele 150 mg tablet) eenmaal daags.

Kinderen vanaf 3 maanden oud: omdat een nauwkeurige dosering bij deze patiëntengroep niet kan worden bereikt met de 300 mg tabletformulering zonder breukstreep, wordt het aanbevolen om de Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tablet met breukstreep te gebruiken en de overeenkomstige aanbevolen aanwijzingen voor de dosering op te volgen.

Kinderen jonger dan 3 maanden: de beperkte beschikbare gegevens zijn onvoldoende om specifieke voorstellen voor een aanbevolen dosering te kunnen doen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags regime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen: er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Bijzondere zorg wordt bij deze leeftijdsgroep echter geadviseerd vanwege veranderingen die met de leeftijd samenhangen, zoals de afname in de nierfunctie en veranderingen in hematologische parameters.

Verminderde nierfunctie: de lamivudinespiegels zijn verhoogd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie door een afgenomen klaring. Bij patiënten van wie de creatinineklaring kleiner is dan 30 ml/min moet de dosis worden aangepast (zie tabel). Hierbij moet gebruik worden gemaakt van lamivudine drank.

Doseringsaanbevelingen - volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

Creatinineklaring (ml/min)	Startdosering	Onderhoudsdosering
≥ 50	300 mg of 150 mg	300 mg eenmaal daags of 150 mg tweemaal daags
30- < 50	150 mg	150 mg eenmaal daags
< 30	Omdat het nodig is om een dosis lager dan 150 mg te geven wordt het gebruik van de drank aanbevolen	
15- < 30	150 mg	100 mg eenmaal daags
5- < 15	150 mg	50 mg eenmaal daags
< 5	50 mg	25 mg eenmaal daags

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lamivudine bij kinderen met een verminderde nierfunctie. Op grond van de veronderstelling dat de creatinineklaring en lamivudineklaring bij kinderen en volwassenen op dezelfde manier correleren, wordt aanbevolen dat de dosering voor kinderen met een verminderde nierfunctie in dezelfde verhouding wordt verlaagd als bij volwassenen. Een 10 mg/ml drank kan de meest geschikte formulering zijn om de aanbevolen dosering te bereiken bij kinderen met een verminderde nierfunctie, die 3 maanden of ouder zijn en minder dan 25 kg wegen.

Doseringsaanbevelingen - kinderen in de leeftijd van drie maanden of ouder en met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg:

Creatinineklaring (ml/min)	Startdosering	Onderhoudsdosering
≥ 50	10 mg/kg of 5 mg/kg	10 mg/kg eenmaal daags of 5 mg/kg tweemaal daags
30-< 50	5 mg/kg	5 mg/kg eenmaal daags
15-< 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg eenmaal daags
5-< 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg eenmaal daags
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg eenmaal daags

Verminderde leverfunctie: gegevens van patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door de leverfunctiestoornis. Op grond van deze gegevens is het niet noodzakelijk om de dosering bij patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen aan te passen tenzij dit gepaard gaat met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Lamivudine Teva Pharma B.V. kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, wordt geadviseerd om de tablet(ten) heel door te slikken zonder ze fijn te maken.

Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten door te slikken, kunnen de tabletten worden fijngemaakt en met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof worden vermengd, daarna moet het gehele mengsel onmiddellijk ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lamivudine Teva Pharma B.V. wordt niet aanbevolen als monotherapie.

Verminderde nierfunctie: bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie is de terminale plasmahalfwaardetijd van lamivudine toegenomen door een afgenomen klaring. De dosering moet daarom aangepast worden (zie rubriek 4.2).

Triple nucleoside therapie: er zijn meldingen gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en vroeg optreden van resistentie, zowel wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofoviridisoproxil fumarate en abacavir als wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofoviridisoproxilfumarate en didanosine als eenmaal daagse dosering.

Opportunistische infecties: patiënten die Lamivudine Teva Pharma B.V. of een andere antiretrovirale therapie krijgen blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een HIV-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met HIV geassocieerde ziekten.

Pancreatitis: gevallen van pancreatitis zijn zelden waargenomen. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de antiretrovirale behandeling of aan de onderliggende HIV. De behandeling met Lamivudine Teva Pharma B.V. moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen/symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero: nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, zijn gevallen van mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Gewicht en metabole parameters: een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen.

Immuunreacteringsyndroom: bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy – CART*) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle symptomen van een ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Leverziekte: indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van HIV en HBV, is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van lamivudine 100 mg.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van Lamivudine Teva Pharma B.V. wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, daar het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis (zie de SmPC van lamivudine 100 mg).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er bewijs is voor een verergering

van de leverziekte bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten: in een studie die is uitgevoerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 ARROW studie) zijn lagere percentages virologische suppressie en vaker voorkomende virale resistentie gemeld bij kinderen die werden behandeld met een lamivudine drank vergeleken met kinderen die de tabletformulering kregen. Waar mogelijk moet bij voorkeur de tabletformulering bij kinderen gebruikt worden.

Osteonecrose: hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge *Body Mass Index*), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Geneesmiddeleninteracties: Lamivudine Teva Pharma B.V. dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met andere lamivudine-bevattende geneesmiddelen en ook niet met emtricitabine-bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

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

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De waarschijnlijkheid van metabole interacties is klein door een beperkt metabolisme, beperkte plasma-eiwitbinding en een bijna volledige renale klaring.

Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg, resulteert in een 40% toename van de blootstelling aan lamivudine door de trimethoprim component; de sulfamethoxazol-component vertoont geen interactie. Een aanpassing van de dosering van lamivudine is echter niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2). Lamivudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Indien gelijktijdige toediening is gerechtvaardigd moeten de patiënten klinisch worden gevolgd. Gelijktijdige toediening van lamivudine met hoge doses co-trimoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.

De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend moet in beschouwing worden genomen, in het bijzonder als de voornaamste eliminatieweg een actieve renale secretie is via het organische kationentransportsysteem, zoals bijvoorbeeld bij trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine en cimetidine) worden slechts gedeeltelijk via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen geen interactie met lamivudine. De nucleoside-analogen (bijv. didanosine) zoals zidovudine, worden niet via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen waarschijnlijk geen interactie met lamivudine.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een lichte toename in C_{max} (28%) van zidovudine waargenomen, echter de totale blootstelling (AUC) wordt niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

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

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Aangezien CYP3A niet is betrokken bij het metabolisme van lamivudine is het onwaarschijnlijk dat interacties plaatsvinden met geneesmiddelen (zoals proteaseremmers) die via dit systeem worden gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine dronk resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine (AUC_{∞}) met respectievelijk 14%, 32% en 36% en van de C_{max} van lamivudine met respectievelijk 28%, 52% en 55%. Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Lamivudine Teva Pharma B.V. met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de HIV-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een HIV-infectie bij zwangere vrouwen en daarmee het risico op verticale overdracht van HIV op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden. Dieronderzoeken met lamivudine lieten een toename in vroege embryonale sterfte zien bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Bij de mens is het optreden van overdracht van lamivudine via de placenta aangetoond.

Meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters lieten geen misvormend en geen foetaal/neonataal effect zien. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch gezien noodzakelijk is. Op basis van deze gegevens is het risico op misvorming bij de mens onwaarschijnlijk.

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

Mitochondriale disfunctie:

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

Borstvoeding

Na orale toediening wordt lamivudine in de moedermelk uitgescheiden in concentraties die gelijk zijn aan de concentraties die in het serum worden aangetroffen. Gebaseerd op meer dan 200 voor HIV behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor HIV worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer

kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen met HIV hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van HIV te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren toonde aan dat lamivudine geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling van HIV met lamivudine:

Bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Neutropenie en anemie (beiden soms ernstig), trombocytopenie.

Zeer zelden: Zuivere rode bloedcelaplasie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: Lactatacidose.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, slapeloosheid.

Zeer zelden: Perifere neuropathie (of paresthesie).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Hoesten, neusklachten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree.

Zelden: Pancreatitis, verhoging van serumamylasespiegels.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Tijdelijke verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT).

Zelden: Hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, alopecia.

Zelden: Angio-oedeem.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Artralgie, spieraandoeningen.

Zelden: Rhabdomyolyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid, malaise, koorts.

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

1.206 met HIV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatrische personen die een een- of een tweemaal daagse dosering kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaantoxiciteit. Geen specifieke tekenen of symptomen zijn geïdentificeerd na acute overdosering met lamivudine, behalve tekenen en symptomen die als bijwerkingen worden vermeld.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gemonitord en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside-analogen, ATC-code: J05AF05.

Werkingsmechanisme

Lamivudine is een nucleoside-analoog die actief is tegen het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) en het hepatitis B-virus (HBV). Het wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve stof lamivudine 5'-trifosfaat. Het belangrijkste werkingsmechanisme berust op *chain termination* van de virale reverse transcriptie. Het trifosfaat is een selectieve remmer van de HIV-1 en HIV-2 replicatie *in vitro*; het is ook actief tegen zidovudine-resistente klinische isolaten van HIV. Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine, nevirapine en zidovudine).

Resistentie

Lamivudineresistentie van HIV-1 omvat de ontwikkeling van een M184V-aminozuur-verandering vlakbij de actieve plaats voor de virale reverse-transcriptase (RT). Deze variant komt voor zowel *in vitro* als bij HIV-1 geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verlaagd viraal replicatievermogen. *In vitro* studies geven aan dat zidovudine-resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden voor lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onbepaald.

In vitro gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite zeer beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

Kruisresistentie door de M184V RT is beperkt binnen de klasse van nucleoside-remmers van antiretrovirale middelen. Zidovudine en stavudine behouden hun antivirale activiteit tegen lamivudineresistente HIV-1. Abacavir behoudt zijn antivirale activiteit tegen lamivudineresistente HIV-1 die enkel de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant toont een minder dan viervoudige vermindering in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. *In vitro* gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen variëren al naar gelang de gebruikte methodologie.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor de lymfocyt en monocyt-macrofaag cellijnen en voor verschillende beenmerg stamcellen *in vitro*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de HIV-1 viruslast en een toename van het aantal CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie van lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico van ziekteprogressie en mortaliteit.

Gegevens uit klinische studies tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van zidovudine-resistente isolaten vertraagt bij patiënten die niet eerder een antivirale therapie hebben ondergaan.

Lamivudine wordt vaak gebruikt als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere anti-retrovirale middelen van dezelfde klasse (nucleoside reverse-transcriptaseremmers) of van andere klassen (proteaseremmers, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers).

Bewijsmateriaal verkregen uit klinische studies met pediatrische patiënten die lamivudine met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen toegediend (abacavir, nevirapine/efavirenz of zidovudine) heeft aangetoond dat het bij pediatrische patiënten waargenomen resistentieprofiel vergelijkbaar is met dat bij volwassenen in termen van de gedetecteerde genotypische substituties en hun relatieve frequentie.

Kinderen die in klinische studies lamivudine drank gelijktijdig kregen met andere antiretrovirale dranken ontwikkelden frequenter virale resistentie dan kinderen die tabletten kregen (zie de beschrijving van de klinische ervaring bij pediatrische patiënten (ARROW studie) en rubriek 5.2).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat is zowel effectief bij niet eerder antiretroviraal behandelde patiënten als bij patiënten met virussen die M184V-mutaties hebben.

De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van het HIV voor lamivudine en de klinische respons voor lamivudine-bevattende therapie wordt verder onderzocht.

Lamivudine is met een dosis van 100 mg eenmaal daags ook doeltreffend bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische HBV-infectie (voor details van de klinische studies, zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van lamivudine 100 mg). Echter, bij de behandeling van de HIV-infectie is enkel een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) doeltreffend bevonden.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met HIV die ook geïnfecteerd waren met HBV.

Eenmaal daagse dosering (300 mg eenmaal daags): een klinische studie heeft geen inferioriteit aangetoond tussen lamivudine eenmaal daags en lamivudine tweemaal daags regimes. Deze resultaten zijn verkregen in een antiretroviraal-naïeve populatie, die voornamelijk bestond uit asymptomatische HIV-patiënten (CDC stadium A).

Pediatrische patiënten: binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met HIV geïnfecteerde pediatrische patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder meer een eenmaal daagse vs een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 weken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Virologische respons gebaseerd op een plasma HIV-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)

	Tweemaal daags N (%)	Eenmaal daags N (%)
Week 0 (na ≥ 36 weken behandeling)		
Plasma HIV-1 RNA < 80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
Week 48		
Plasma HIV-1 RNA < 80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
Week 96		
Plasma HIV-1 RNA < 80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie personen hadden een ondetecteerbare *viral load* en één persoon had een plasma HIV-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze niet-inferieur is aan de tweemaal daags gedoseerde groep op basis van de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van < 80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (< 200 kopieën/ml, < 400 kopieën/ml, < 1.000 kopieën/ml), die allemaal ruim binnen deze niet-inferioriteitsmarge vielen. Subgroepanalyses waarbij getest werd op heterogeniteit van eenmaal vs tweemaal daags toonden geen significant effect aan door geslacht, leeftijd of *viral load* bij de randomisatie. De conclusies ondersteunen niet-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

Ten tijde van de randomisatie voor eenmaal daagse versus tweemaal daagse dosering (week 0) hadden die patiënten die tabletformuleringen hadden gekregen een hogere mate van suppressie van de *viral load* dan diegenen die op enig moment een formulering van welke oplossing dan ook hadden gekregen. Deze verschillen zijn waargenomen in elke verschillende bestudeerde leeftijdsgroep. Dit verschil in de mate van suppressie tussen tabletten en oplossingen hield aan tot en met week 96 met een eenmaal daagse dosering.

Percentages personen in de eenmaal daagse versus tweemaal daagse abacavir+lamivudine randomisatie in ARROW met plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: subgroepanalyse per formulering

	Tweemaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)	Eenmaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)
<i>Week 0 (na 36 weken behandeling)</i>		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	236/305 (77)	222/305 (73)
<i>Week 96</i>		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	221/300 (74)	213/301 (71)

Er werden genotypische resistentie-analyses uitgevoerd op monsters met een plasma hiv-1 RNA >1000 kopieën/ml. Er werden meer gevallen van resistentie gedetecteerd bij patiënten die de lamivudine oplossing hadden gekregen, in combinatie met andere antiretrovirale oplossingen, vergeleken met patiënten die vergelijkbare doseringen in tabletformuleringen hadden gekregen. Dit is consistent met de lagere mate van antivirale suppressie die bij deze patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85%. Na orale toediening is de gemiddelde tijd (t_{max}) die nodig is om de maximale serumconcentratie (C_{max}) te bereiken ongeveer een uur. Gebaseerd op gegevens uit een studie bij proefpersonen en bij therapeutische doseringen van 150 mg tweemaal daags, bedroegen de gemiddelde (variabiliteitscoëfficiënt: CV) *steady-state* C_{max} en C_{min} van lamivudine in het plasma respectievelijk 1,2 microgram/ml (24%) en 0,09 microgram/ml (27%). De gemiddelde (CV) AUC voor lamivudine over een doseringsinterval van 12 uur is 4,7 microgram•u/ml (18%). Bij een therapeutische dosering van 300 mg eenmaal daags bedragen de gemiddelde (CV) *steady-state* C_{max} en C_{min} en 24 uren AUC respectievelijk 2,0 microgram/ml (26%), 0,04 microgram/ml (34%) en 8,9 microgram•u/ml (21%).

De 150 mg tablet is bio-equivalent en dosis-proportioneel met de 300 mg tablet wat betreft de AUC_{∞} , C_{max} , en t_{max} . Toediening van lamivudine tabletten is bio-equivalent aan lamivudine drank wat betreft de AUC_{∞} en de C_{max} bij volwassenen. Verschillen in absorptie zijn waargenomen bij volwassen en pediatrische patiënten (zie Speciale patiëntengroepen).

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteert in een vertraging van de t_{max} en een verlaging van de C_{max} (afname van 47%). De mate waarin lamivudine wordt geabsorbeerd (gebaseerd op de AUC) wordt echter niet beïnvloed.

Het is niet te verwachten dat toediening van fijngemaakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof impact heeft op de farmaceutische kwaliteit, en daarom is niet te verwachten dat dit het klinische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens in de veronderstelling dat de patiënt de tablet volledig fijnmaakt, voor 100% overbrengt in het voedsel of de vloeistof en dit onmiddellijk inneemt.

Tegelijkertijd toedienen van zidovudine resulteert in een 13% toename in de blootstelling aan zidovudine en een 28% toename in piekplasmaconcentraties. Dit wordt niet van betekenis geacht voor de veiligheid van patiënten en doseringsaanpassingen zijn derhalve niet nodig.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddelde verdelingsvolume 1,3 l/kg te zijn. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg en vindt voornamelijk via de nieren plaats (>70%) via organisch kationentransport.

Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische doseringsgebied en het bindt beperkt aan het voornaamste plasma-eiwitalbumine (< 16%-36% aan serumalbumine in *in vitro* studies).

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centrale zenuwstelsel doordringt en de cerebro-spinale vloeistof (CSV) bereikt. De gemiddelde verhouding CSV/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12. De werkelijke mate van doordringing of de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

Biotransformatie

De plasma-lamivudine-halfwaardetijd is na orale toediening 18 tot 19 uur en de actieve stof, intracellulair lamivudinetrifosfaat, heeft in cellen een verlengde terminale halfwaardetijd (16 tot 19 uur). Bij 60 gezonde volwassen proefpersonen is aangetoond dat 300 mg lamivudine eenmaal daags bij steady-state farmacokinetisch equivalent is aan 150 mg lamivudine tweemaal daags met betrekking tot de AUC_{24} en C_{max} van het intracellulaire trifosfaat.

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd geklaard via renale excretie. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties van lamivudine met andere geneesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de geringe plasma-eiwitbinding.

Eliminatie

Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Een aanbevolen doseringsregime voor patiënten met een creatinineklaring onder de 50 ml/min is weergegeven in de doseringsrubriek (zie rubriek 4.2).

Een interactie met trimethoprim, een bestanddeel van co-trimoxazol, veroorzaakt bij therapeutische doses een 40% toename in de blootstelling aan lamivudine. Een doseringsaanpassing is niet noodzakelijk, tenzij de patiënt ook een verminderde nierfunctie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.2). Toediening van co-trimoxazol met lamivudine aan patiënten met verminderde nierfunctie moet

zorgvuldig worden beoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen: de absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (ongeveer 58-66%) was verminderd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen leverde het gelijktijdig toedienen van tabletten met andere antiretrovirale tabletten een hogere plasma-lamivudine AUC_{∞} en C_{max} op dan het gelijktijdig toedienen van drank met andere antiretrovirale dranken. Kinderen die lamivudine drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-lamivudine blootstelling binnen het waardenbereik dat bij volwassenen is waargenomen. Kinderen die lamivudine orale tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-lamivudine blootstelling dan kinderen die de drank krijgen omdat hogere mg/kg doseringen met de tabletformulering worden toegediend en de tabletformulering een hogere biologische beschikbaarheid heeft (zie rubriek 4.2). Pediatriche farmacokinetiekstudies met zowel de drank- als de tabletformulering hebben aangetoond dat eenmaal daagse dosering een AUC_{0-24} geeft die equivalent is aan een tweemaal daagse dosering van dezelfde totale dagelijkse dosis.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan drie maanden. In zuigelingen van 1 week oud is de klaring van oraal lamivudine minder dan bij pediatriche patiënten, hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van een onvolgroeide nierfunctie en een variabele absorptie. Teneinde een vergelijkbare blootstelling te krijgen voor volwassenen en kinderen is een geschikte dosering bij zuigelingen daarom 4 mg/kg/dag. Schattingen van de glomerulaire filtratie suggereren dat om een overeenkomstige blootstelling bij volwassenen en kinderen te krijgen, een geschikte dosis voor kinderen vanaf 6 weken 8 mg/kg/dag zou zijn.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Samenvatting van de steady-state plasma-lamivudine AUC (0-24) (microgram •uur/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

Studie	Leeftijdsgroep	Lamivudine 8 mg/kg eenmaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Lamivudine 4 mg/kg tweemaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Eenmaal versus- tweemaal daags- vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-lamivudine AUC's (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 10,31 (6,26; 17,0) microgram•uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 9,24 (4,66; 18,3) microgram•uur/ml bij de tweemaal daagse dosering.

Zwangerschap: na orale toediening was de farmacokinetiek van lamivudine in de late zwangerschap vergelijkbaar met die van niet-zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies bij dieren gaf toediening van lamivudine in zeer hoge dosering geen belangrijke orgaantoxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden lichte effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met zo nu en dan een afname in levergewicht. Klinisch relevante effecten waren een reductie in het aantal rode bloedlichamen en neutropenie.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muis-lymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch in doses die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 40-50 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaconcentraties. Aangezien de *in vitro* mutagene activiteit van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in vivo* tests kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico betekent voor patiënten die behandeling ondergaan.

Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat bij foetussen, die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen en toonde aan dat er bewijs is voor meer telomeerverkorting dan bij diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

De langetermijn resultaten van carcinogeniteitstudies bij ratten en muizen lieten geen enkele voor de mens relevante carcinogene potentie zien.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is aangetoond dat lamivudine geen effect had op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycollaat (Type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titaniumdioxide
Macrogol 400
Polysorbaat 80
Ijzeroxide geel
Ijzeroxide zwart

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen

Witte opaak PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten van 20, 30, 60, 80, 90, 100 of 500 filmomhulde tabletten

Tablettencontainers

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten:

Witte opaak HDPE tablettencontainers met witte opaak polyethyleen kindveilige schroefdop met inductie sluiting.

Verpakkingsgrootten van 60 filmomhulde tabletten.

Witte opaak HDPE tablettencontainers met witte opaak polypropyleen kindveilige, verzegelde schroefdop met inductie sluiting.

Verpakkingsgrootten van 60 filmomhulde tabletten.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten:

Witte opaak HDPE tablettencontainers met witte opaak polyethyleen kindveilige schroefdop met inductie sluiting.

Verpakkingsgrootten van 30 filmomhulde tabletten.

Witte opaak HDPE tablettencontainers met witte opaak polypropyleen kindveilige, verzegelde schroefdop met inductie sluiting.

Verpakkingsgrootten van 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/596/001 20 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/002 30 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/003 60 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/004 90 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/005 100 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/006 500 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/007 60 tabletten (fles)
EU/1/09/596/015 80 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/017 60 tabletten (fles met verzegelde dop)

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/596/008 20 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/009 30 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/010 60 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/011 90 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/012 100 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/013 500 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/014 30 tabletten (fles)
EU/1/09/596/016 80 tabletten (blisterverpakking)
EU/1/09/596/018 30 tabletten (fles met verzegelde dop)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 2009

Datum van laatste verlenging: 11 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 150 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
80 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
500 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

Blisterverpakking (blisterfolie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

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

TEVA B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tablettencontainer – Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 300 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
80 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
500 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

Blisterverpakking (blisterfolie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

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

TEVA B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tablettencontainer – Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lamivudine Teva Pharma B.V, 150 mg filmomhulde tabletten lamivudine

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Lamivudine Teva Pharma B.V. wordt gebruikt om een HIV-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en bij kinderen te behandelen.

De werkzame stof in Lamivudine Teva Pharma B.V. is lamivudine. Lamivudine Teva Pharma B.V. is een soort geneesmiddel bekend als een antiretroviraal middel. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die *nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)* worden genoemd.

Lamivudine Teva Pharma B.V. geneest de HIV-infectie niet volledig, het vermindert het aantal HIV-virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat ze op een laag niveau blijven. Het verhoogt tevens het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn witte bloedcellen die belangrijk zijn bij het helpen van het lichaam m.b.t. het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert gelijk op de behandeling met Lamivudine Teva Pharma B.V. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Overleg met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Sommige patiënten die Lamivudine Teva Pharma B.V. of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van HIV lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's:

- als u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een

hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)

- als u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- als u of uw kind een **nierprobleem heeft**; uw dosis kan dan worden aangepast.

Neem contact op met uw arts als een van de hierboven staande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. **Zie rubriek 4 voor meer informatie.**

Let op belangrijke symptomen

Sommige patiënten, die geneesmiddelen voor een HIV-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet op de hoogte zijn van belangrijke tekenen en symptomen waarop u moet letten wanneer u Lamivudine Teva Pharma B.V. gebruikt.

Lees de informatie “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij HIV” in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Lamivudine Teva Pharma B.V. nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Lamivudine Teva Pharma B.V. inneemt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet met Lamivudine Teva Pharma B.V. worden gebruikt:

- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen), die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt.
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten en die gebruikt worden om een **HIV-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen.
- emtricitabine; wordt gebruikt om een HIV-infectie te behandelen.
- hoge doseringen van **co-trimoxazol**, een antibioticum
- cladribine; wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie

Vertel het uw arts als u met een van bovenstaande middelen behandeld wordt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Lamivudine Teva Pharma B.V. en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's. Indien u tijdens uw zwangerschap Lamivudine Teva Pharma B.V. heeft ingenomen, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.

Heeft u hiv? **Geef dan** geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Lamivudine Teva Pharma B.V. kan ook in de moedermelk terechtkomen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Lamivudine Teva Pharma B.V. invloed zal hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Lamivudine Teva Pharma B.V. bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Slik de tabletten heel door met een beetje water. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Indien u de tabletten niet heel door kunt slikken, dan mag u ze kleinmaken en vermengen met een kleine hoeveelheid voedsel of water en direct in zijn geheel innemen.

Blijf regelmatig contact houden met uw arts

Lamivudine Teva Pharma B.V. helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag innemen om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de HIV-besmetting.

Houd contact met uw arts en stop niet met het innemen van Lamivudine Teva Pharma B.V. zonder het advies van uw arts.

De aanbevolen dosering is

Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen

De gebruikelijke dosering Lamivudine Teva Pharma B.V. is 300 mg per dag. Dit kan worden ingenomen als een tablet van 150 mg tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis), of twee tabletten van 150 mg eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg en minder dan 25 kg

De gebruikelijke dosering Lamivudine Teva Pharma B.V. is 225 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve tablet van 150 mg) 's ochtends en 150 mg (een hele tablet van 150 mg) 's avonds, of 225 mg (anderhalve tablet van 150 mg) eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg en minder dan 20 kg

De gebruikelijke dosering Lamivudine Teva Pharma B.V. is 150 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve tablet van 150 mg) tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis), of 150 mg (een hele tablet van 150 mg) eenmaal daags, zoals door uw arts geadviseerd.

Voor de behandeling van kinderen ouder dan drie maanden, patiënten die een lagere dosering dan gebruikelijk nodig hebben en patiënten die problemen hebben met het innemen van tabletten, is ook een drank beschikbaar.

Indien u of uw kind een nierprobleem heeft, kan de dosering worden veranderd.

Neem contact op met uw arts als dit bij u of uw kind het geval is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel ingenomen heeft, moet u het aan uw arts of uw apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde eerste hulp afdeling van een ziekenhuis voor verder advies. Laat ze indien mogelijk de verpakking van Lamivudine Teva Pharma B.V. zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Wanneer u wordt behandeld voor HIV, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Lamivudine Teva Pharma B.V. is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de ziekte HIV zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Lamivudine Teva Pharma B.V. als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de HIV-combinatietherapie optreden. Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van de HIV-combinatietherapie” te lezen.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 patiënten**:

- hoofdpijn
- zich ziek voelen (*misselijkheid*)
- ziek zijn (*overgeven*)
- diarree
- maagpijn
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- algeheel gevoel van zich onwel voelen
- spierpijn en zich ongemakkelijk voelen
- gewrichtspijn
- moeite met slapen (*insomnia*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag
- haarverlies (*alopecia*).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 patiënten**.

Soms voorkomende bijwerkingen kunnen aangetoond worden in bloedtesten:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van het niveau van de leverenzymen.

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 patiënten**:

- ernstige allergische reactie, waardoor opzwellen van het gezicht, de tong of de keel optreedt. Hierdoor kunnen slik- en ademhalingsproblemen veroorzaakt worden
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)
- afbraak van spierweefsel
- ontsteking van de lever (*hepatitis*).

Een zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- toename van een enzym dat amylase genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 patiënten**:

- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)
- tintelend of doof gevoel in de armen, de benen, de handen of de voeten.

Een zeer zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rodebloedcelaplasie*).

Als u bijwerkingen krijgt

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer een van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van de HIV-combinatietherapie

Combinatietherapie, bijvoorbeeld met Lamivudine Teva Pharma B.V., kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de HIV-behandeling.

Oude infecties kunnen weer de kop opsteken

Patiënten met een vergevorderde HIV-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op de ontwikkeling van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden tekenen en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u tijdens het innemen van Lamivudine Teva Pharma B.V. symptomen krijgt, die wijzen op een infectie:

neem onmiddellijk contact op met uw arts. Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

U kunt problemen krijgen met uw botten

Sommige patiënten die een HIV-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:

- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroïden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben.

Tekenen van osteonecrose zijn onder meer:

- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt: **neem contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lamivudine. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: Microkristallijn cellulose, natrium zetmeel glycollaat, magnesiumstearaat.
Tabletomhulling: Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, polysorbaat 80, ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide zwart (E172).

Hoe ziet Lamivudine Teva Pharma B.V. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lichtgrijze, diamantvormige, biconvexe filmomhulde tablet - gegraveerd met "L 150" en een breukgleuf op één zijde en een breukgleuf op de andere zijde.

Lamivudine Teva Pharma B.V. is verkrijgbaar in aluminium blisterverpakkingen met 20, 30, 60, 80, 90, 100 en 500 tabletten of in HDPE containers met 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13

Debrecen H-4042
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lamivudine Teva Pharma B.V, 300 mg filmomhulde tabletten lamivudine

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Lamivudine Teva Pharma B.V. wordt gebruikt om een HIV-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en bij kinderen te behandelen.

De werkzame stof in Lamivudine Teva Pharma B.V. is lamivudine. Lamivudine Teva Pharma B.V. is een soort geneesmiddel bekend als een antiretroviraal middel. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die *nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)* worden genoemd.

Lamivudine Teva Pharma B.V. geneest de HIV-infectie niet volledig, het vermindert het aantal HIV-virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat ze op een laag niveau blijven. Het verhoogt tevens het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn witte bloedcellen die belangrijk zijn bij het helpen van het lichaam m.b.t. het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert gelijk op de behandeling met Lamivudine Teva Pharma B.V. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Overleg met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Sommige patiënten die Lamivudine Teva Pharma B.V. of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van HIV lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's:

- als u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een

hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)

- als u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- als u of uw kind een **nierprobleem heeft**; uw dosis kan dan worden aangepast.

Neem contact op met uw arts als een van de hierboven staande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. **Zie rubriek 4 voor meer informatie.**

Let op belangrijke symptomen

Sommige patiënten, die geneesmiddelen voor een HIV-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet op de hoogte zijn van belangrijke tekenen en symptomen waarop u moet letten wanneer u Lamivudine Teva Pharma B.V. gebruikt.

Lees de informatie “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij HIV” in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Lamivudine Teva Pharma B.V. nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Lamivudine Teva Pharma B.V. inneemt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet met Lamivudine Teva Pharma B.V. worden gebruikt:

- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen), die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt.
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten en die gebruikt worden om een **HIV-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen.
- emtricitabine; wordt gebruikt om een HIV-infectie te behandelen.
- hoge doseringen van **co-trimoxazol**, een antibioticum
- cladribine; wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie

Vertel het uw arts als u met een van bovenstaande middelen behandeld wordt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Lamivudine Teva Pharma B.V. en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's. Indien u tijdens uw zwangerschap Lamivudine Teva Pharma B.V. heeft ingenomen, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.

Heeft u hiv? **Geef dan** geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Lamivudine Teva Pharma B.V. kan ook in de moedermelk terechtkomen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Lamivudine Teva Pharma B.V. invloed zal hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Lamivudine Teva Pharma B.V. bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het

in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Slik de tabletten heel door met een beetje water. Lamivudine Teva Pharma B.V. kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Indien u de tabletten niet heel door kunt slikken, dan mag u ze kleinmaken en vermengen met een kleine hoeveelheid voedsel of water en direct in zijn geheel innemen.

Blijf regelmatig contact houden met uw arts

Lamivudine Teva Pharma B.V. helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag innemen om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de HIV-besmetting.

Houd contact met uw arts en stop niet met het innemen van Lamivudine Teva Pharma B.V. zonder het advies van uw arts.

De aanbevolen dosering is

Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen

De gebruikelijke dosering is één tablet van 300 mg eenmaal per dag.

Voor de behandeling van kinderen vanaf 3 maanden oud die minder dan 25 kg wegen is van Lamivudine Teva Pharma B.V. ook een tablet met een sterkte van 150 mg beschikbaar.

Voor de behandeling van kinderen ouder dan drie maanden, patiënten die een lagere dosering dan gebruikelijk nodig hebben en patiënten die problemen hebben met het innemen van tabletten is ook een drank beschikbaar.

Indien u of uw kind een nierprobleem heeft, kan de dosering worden veranderd.

Neem contact op met uw arts als dit bij u of uw kind het geval is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel ingenomen heeft, moet u het aan uw arts of uw apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde eerste hulp afdeling van een ziekenhuis voor verder advies. Laat ze indien mogelijk de verpakking van Lamivudine Teva Pharma B.V. zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Wanneer u wordt behandeld voor HIV, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een

bijwerking van Lamivudine Teva Pharma B.V. is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de ziekte HIV zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Lamivudine Teva Pharma B.V. als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de HIV-combinatietherapie optreden. Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van de HIV-combinatietherapie” te lezen.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 patiënten:**

- hoofdpijn
- zich ziek voelen (*misselijkheid*)
- ziek zijn (*overgeven*)
- diarree
- maagpijn
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- algeheel gevoel van zich onwel voelen
- spierpijn en zich ongemakkelijk voelen
- gewrichtspijn
- moeite met slapen (*insomnia*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag
- haarverlies (*alopecia*).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 patiënten.**

Soms voorkomende bijwerkingen kunnen aangetoond worden in bloedtesten:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van het niveau van de leverenzymen.

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 patiënten:**

- ernstige allergische reactie, waardoor opzwellen van het gezicht, de tong of de keel optreedt. Hierdoor kunnen slik- en ademhalingsproblemen veroorzaakt worden
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)
- afbraak van spierweefsel
- ontsteking van de lever (*hepatitis*).

Een zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- toename van een enzym dat amylase genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 patiënten:**

- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed).
- tintelend of doof gevoel in de armen, de benen, de handen of de voeten.

Een zeer zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rode bloedcelaplasie*).

Als u bijwerkingen krijgt

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer een van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van de HIV-combinatietherapie

Combinatietherapie, bijvoorbeeld met Lamivudine Teva Pharma B.V., kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de HIV-behandeling.

Oude infecties kunnen weer de kop opsteken

Patiënten met een vergevorderde HIV-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op de ontwikkeling van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden tekenen en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u tijdens het innemen van Lamivudine Teva Pharma B.V. symptomen krijgt, die wijzen op een infectie:

neem onmiddellijk contact op met uw arts. Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

U kunt problemen krijgen met uw botten

Sommige patiënten die een HIV-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:

- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroïden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben.

Tekenen van osteonecrose zijn onder meer:

- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt: **neem contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lamivudine. Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: Microkristallijn cellulose, natrium zetmeel glycollaat, magnesiumstearaat.
Tabletomhulling: Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, polysorbaat 80, ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide zwart (E172).

Hoe ziet Lamivudine Teva Pharma B.V. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Grijze, diamantvormige, biconvexe filmomhulde tabletten - gegraveerd met "L 300" op één zijde en vlak aan de andere zijde.

Lamivudine Teva Pharma B.V. is verkrijgbaar in aluminium blisterverpakkingen met 20, 30, 60, 80, 90, 100 en 500 tabletten of in HDPE containers met 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./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

Italia

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

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.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

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

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