

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter.

Lysegrå, ruderformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på ca. 14,5 mm og en bredde på ca. 7,0 mm - præget med "L 150" og delekærv på den ene side og delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter.

Grå, ruderformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på ca. 18,0 mm og en bredde på ca. 8,0 mm - præget med "L 300" og delekærv på den ene side og uden delekærv på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lamivudin Teva Pharma B.V. er indiceret som del af en antiretroviral kombinationsbehandling til behandling af Human Immundefekt Virus (hiv)-inficerede voksne og børn.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Lamivudin findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder, som vejer mindre end 14 kg, eller til patienter med synkebesvær (se pkt. 4.4).

Patienter der skifter mellem lamivudin oral opløsning og lamivudin tabletter bør følge dosis anbefalingerne, der gælder for den specifikke lægemiddelform (se pkt. 5.2).

#### Dosering

Voksne, unge og børn (som vejer mindst 25 kg):

Den anbefalede dosis lamivudin er 300 mg daglig. Denne dosis kan gives som 150 mg 2 gange dagligt eller 300 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.4).

Tabletten på 300 mg kan kun anvendes til engangsdosering.

Børn (som vejer under 25 kg):

Dosering af Lamivudin Teva Pharma B.V.-tabletter ud fra vægtgrupper anbefales.

*Børn, der vejer  $\geq 20$  kg til  $< 25$  kg:* Den anbefalede dosis er 225 mg daglig. Denne dosis kan gives som enten 75 mg (en halv 150 mg tablet) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablet) om aftenen eller som 225 mg (en og en halv 150 mg tablet) én gang daglig.

*Børn, der vejer 14 kg til  $< 20$  kg:* Den anbefalede dosis er 150 mg daglig. Denne dosis kan gives som 75 mg (en halv 150 mg tablet) 2 gange daglig eller som 150 mg (en hel 150 mg tablet) én gang daglig.

*Børn fra 3 måneder:* Da der ikke kan opnås præcis dosering med 300 mg tabletter uden delekærv i denne patientpopulation, anbefales det at anvende Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg tabletter med delekærv og følge den tilhørende anbefalede doseringsvejledning.

*Børn under 3 måneder:* De begrænsede data, der foreligger, er utilstrækkelige til at foreslå specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser. Herefter fortsættes med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

Særlige populationer

*Ældre:* Specifikke data er ikke tilgængelige. Dog anbefales særlig omhu for personer i denne aldersgruppe grundet aldersrelaterede ændringer såsom nedsat nyrefunktion og ændring i hæmatologiske parametre.

*Nedsat nyrefunktion:* Koncentrationen af lamivudin er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance. Dosis bør derfor justeres ved anvendelse af lamivudin oral opløsning til patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se tabellerne).

*Anbefalet dosering – voksne, unge og børn (der vejer mindst 25 kg):*

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
$\geq 50$	300 mg eller 150 mg	300 mg 1 gang daglig eller 150 mg 2 gange daglig
30 til $< 50$	150 mg	150 mg 1 gang daglig
$< 30$	Da der er behov for doser under 150 mg, anbefales det at anvende oral opløsning	
15 til $< 30$	150 mg	100 mg 1 gang daglig
5 til $< 15$	150 mg	50 mg 1 gang daglig
$< 5$	50 mg	25 mg 1 gang daglig

Der foreligger ingen oplysninger om brug af lamivudin hos børn med nedsat nyrefunktion. Ud fra antagelsen, at kreatininclearance og lamivudinclearance korreleres ens hos børn og voksne, anbefales det, at dosis til børn med nedsat nyrefunktion reduceres i forhold til deres kreatininclearance på samme måde som hos voksne. Til børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg med nedsat nyrefunktion er en 10 mg/ml oral opløsning sandsynligvis den bedst egnede lægemiddelform til at opnå den anbefalede dosis.

Anbefalet dosering - børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
≥ 50	10 mg/kg eller 5 mg/kg	10 mg/kg 1 gang daglig eller 5 mg/kg 2 gange daglig
30 til < 50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 gang daglig
15 til < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 gang daglig
5 til < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 gang daglig
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 gang daglig

Nedsat leverfunktion: Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt ved dysfunktion af leveren. Ud fra disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

#### Administration

Lamivudin Teva Pharma B.V. kan tages med eller uden mad.

For at sikre optagelse af hele dosis bør tabletterne synkes hele og ikke knuses. Eventuelt kan patienter med synkebesvær knuse tabletterne, som herefter opblandes i en lille mængde væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart herefter (se pkt. 5.2).

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lamivudin Teva Pharma B.V. anbefales ikke som monoterapi.

Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er den terminale plasmahalveringstid af lamivudin øget på grund af nedsat clearance; derfor bør dosis justeres (se pkt. 4.2).

Tripel nukleosidterapi: Der er rapporteret om høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når lamivudin kombineres med tenofovirdisoproxilfumarat og abacavir såvel som tenofovirdisoproxilfumarat og didanosin, som et 1 gang daglig regime.

Opportunistiske infektioner: Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Lamivudin Teva Pharma B.V. eller anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af sygdomme som ledsager hiv.

Pancreatitis: Der er i sjældne tilfælde set pancreatitis. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Lamivudin Teva Pharma B.V. bør stoppes omgående, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund tyder på udvikling af pancreatitis.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero: Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske

forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Vægt og metaboliske parameter: Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreaktivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Leversygdom: Hvis lamivudin anvendes samtidig til behandling af såvel hiv som HBV, kan der findes yderligere information i produktresumet for lamivudin 100 mg vedrørende behandlingen af hepatitis B med lamivudin.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler henvises til oplysninger om disse produkter. Hvis behandlingen med Lamivudin Teva Pharma B.V. afbrydes hos hiv-patienter med hepatitis B-virus infektion, bør der foretages periodisk monitorering af både leverfunktionen og markører for HBV-replikationen, idet seponeringen af lamivudin kan medføre akut forværrelse af hepatitis (se også i produktresumet for lamivudin 100 mg).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres jf. standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population: I et studie af pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 ARROW studie) blev der rapporteret lavere virologisk responsrate og hyppigere viral resistens hos børn, der fik oral opløsning af lamivudin sammenlignet med dem, der fik tabletformuleringen. Ved behandling af børn med lamivudin, skal tabletformuleringen anvendes, hvor muligt.

Osteonekrose: Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Lægemiddelinteraktioner: Lamivudin Teva Pharma B.V. må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### Hjælpestof(fer)

#### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal clearance.

Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger ekspositionen af lamivudin med 40 % på grund af trimethoprimdelen. Sulfamethoxazoldelen interagerer ikke. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Patienter bør monitoreres klinisk, hvor samtidig administration med trimethoprim/sulfamethoxazol er påkrævet. Samtidig administration af lamivudin og høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) og toxoplasmose bør undgås.

Muligheden for interaktioner med andre samtidigt indgivne lægemidler bør overvejes; særligt hvis udskillelsen primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin. Ligesom zidovudin udskilles nukleosidanalogerne (f.eks. didanosin) ikke ved denne mekanisme og interagerer sandsynligvis ikke med lamivudin.

For zidovudin ses en beskedent stigning i  $C_{max}$  (28 %) ved samtidig indgift af lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på lamivudins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Grundet ligheder bør Lamivudin Teva Pharma B.V. ikke administreres sammen med andre cytidin-analoger såsom emtricitabin. Derudover bør Lamivudin Teva Pharma B.V. ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

*In vitro* hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).

Metabolismen af lamivudin involverer ikke CYP3A, hvilket gør interaktioner med andre lægemidler, som metaboliseres via dette system (f.eks. P1'er) usandsynlige.

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering ( $AUC_{\infty}$ ) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins  $C_{max}$  hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Lamivudin Teva Pharma B.V. sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

## Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier så vel som den kliniske erfaring fra gravide kvinder vurderes, når det besluttes at anvende antiretrovirale midler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og som konsekvens heraf reducere risikoen for overførelse af hiv til det nyfødte barn. Dyrestudier med lamivudin viste en stigning i tidlig embryonisk mortalitet hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overførelse af lamivudin gennem placenta er set hos mennesker.

Udfaldet af flere end 1.000 eksponeringer under første trimester og flere end 1.000 eksponeringer under andet og tredje trimester hos gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Lamivudin Teva Pharma B.V. anvendes under graviditet. Baseret på disse data er risikoen for misdannelser usandsynlig hos mennesker.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved seponering af lamivudin.

*Mitokondriel dysfunktion:* Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

## Amning

Efter peroral administration blev lamivudin udskilt i brystmælk i koncentrationer svarende til serumkoncentrationerne. Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationerne af lamivudin meget lave hos ammede spædbørn, hvis mødre behandles for hiv (< 4 % af moderens serumkoncentration), og falder gradvist til ikke-detekterbare niveauer, når ammede spædbørn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data for sikkerheden af lamivudin ved administration til spædbørn under 3 måneder. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

## Fertilitet

Dyrestudier har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

De følgende bivirkninger er rapporteret under behandling af hiv-sygdom med lamivudin.

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter legemsdele, organklasser og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

#### Blod og lymfesystem

*Ikke almindelige:* Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni

*Meget sjælden:* Ren erythrocyt aplasi

#### Metabolisme og ernæring

*Meget sjælden:* Laktacidose

### Nervesystemet

*Almindelige:* Hovedpine, søvnløshed

*Meget sjælden:* Perifer neuropati (eller paræstesi)

### Luftveje, thorax og mediastinum

*Almindelige:* Hoste, symptomer fra næsen

### Mave-tarm-kanalen

*Almindelige:* Kvalme, opkastning, mavesmerter eller -kramper, diarré

*Sjældne:* Pancreatitis, stigning i serumamylase

### Lever og galdeveje

*Ikke almindelige:* Midlertidige stigninger af leverenzymmer (ASAT, ALAT)

*Sjælden:* Hepatitis

### Hud og subkutane væv

*Almindelige:* Udslæt, hårtab

*Sjælden:* Angioødem

### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Almindelige:* Artralgi, muskelforstyrrelser

*Sjælden:* Rhabdomyolyse

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelige:* Træthed, utilpashed, feber

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

1.206 hiv-inficerede patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677); heraf fik 669 patienter abacavir og lamivudin enten som én daglig dosis eller som 2 daglige doser (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som fik én eller 2 daglige doser, sammenlignet med voksne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).



## 4.9 Overdosering

I akutte dyrestudier resulterede indgift af meget høje doser lamivudin ikke i organotoksicitet. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akut overdosering med lamivudin ud over dem, der er anført som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk standard-behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosidanalogue, ATC-kode: J05AF05.

#### Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue, der er aktiv mod humant immundefekt virus (hiv) og hepatitis B-virus (HBV). Lamivudin metaboliseres intracellulært til den aktive del lamivudin 5'-trifosfat, hvis primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i hiv-revers transkription. Trifosfatet hæmmer selektivt replikationen af hiv-1 og hiv-2 *in vitro*. Det er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

#### Resistens

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og i hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V-mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse resultater er dog stadig ikke veldefineret.

Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner. Behandling med andre NRTI'er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Krydsresistens overført af M184V RT er begrænset inden for klassen af nucleosidinhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antivirale aktivitet over for lamivudin-resistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet over for lamivudin-resistent hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten udviser et mindre end 4 gange fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængig af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoxicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt og monocyt-makrofage cellelinjer og over for forskellige celleforstadier i knoglemarven *in vitro*.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virusbyrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske end-point-data indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risici for forværring af sygdommen og dødeligheden.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinket fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos individer, som ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling.

Lamivudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsterapi i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI'er) eller fra andre grupper (PI'er, non-nukleosid reverse transkriptaseinhibitorer).

Fund fra kliniske forsøg med pædiatriske patienter, der fik lamivudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (abacavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin), har vist, at resistensprofilen set hos pædiatriske patienter svarer til den, der er set hos voksne, med henblik på forekomst af genotype substitutioner og deres relative frekvens.

Børn, der i kliniske forsøg fik lamivudin oral opløsning samtidig med andre antiretrovirale orale opløsninger, udviklede hyppigere viral resistens end børn, der fik tabletter (se beskrivelsen af den kliniske erfaring i pædiatrisk population (ARROW studie) og pkt. 5.2).

Flerstof-antiretroviralbehandling, hvor lamivudin er indeholdt, har vist sig at være effektiv hos antiretroviral-naive patienter, såvel som hos patienter, der er smittet med virus, der indeholder M184V-mutationer.

Forholdet mellem *in vitro*-følsomheden af hiv over for lamivudin og det kliniske respons af behandling, hvor lamivudin er indeholdt undersøges forsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg en gang dagligt har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV-infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for lamivudin 100 mg). Til behandling af hiv-infektion er det dog vist, at kun doser på 300 mg lamivudin (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) dagligt, er virkningsfuldt.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

*Engangsdosering (300 mg 1 gang dagligt):* Et klinisk studie har vist, at der ikke er forskel på dosering af lamivudin 1 gang daglig og lamivudin 2 gange daglig. Disse resultater er opnået i en antiretroviral naive gruppe, primært bestående af asymptomatisk hiv-inficerede patienter (CDC trin A).

*Pædiatrisk population:* Randomiseret sammenligning af behandling, som indeholdt dosering med abacavir og lamivudin én gang daglig vs. dosering 2 gange daglig blev foretaget indenfor et randomiseret, multicenter, kontrolleret studie med hiv-inficerede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677) og blev doseret i henhold til vægtgruppe-anbefalingerne i WHO's behandlingsvejledning (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Efter 36 uger på et behandlingsregime indeholdende abacavir og lamivudin 2 gange daglig blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til abacavir og lamivudin én gang daglig i minimum 96 uger. Bemærk, at der fra dette studie ikke er data tilgængelige for patienter under 1 år. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

**Virologisk respons baseret på hiv-1-RNA under 80 kopier/ml plasma ved uge 48 og uge 96 ved én gang daglig versus 2 gange daglig dosering af abacavir + lamivudin; randomisering af ARROW (observationsanalyse)**

	2 gange daglig N (%)	Én gang daglig N (%)
<b>Uge 0 (efter ≥ 36 ugers behandling)</b>		

Plasma hiv-1-RNA < 80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % til +1,9 %), p=0,16	
<b>Uge 48</b>		
Plasma hiv-1-RNA < 80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % til +5,2 %), p=0,65	
<b>Uge 96</b>		
Plasma hiv-1-RNA < 80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % til +4,7 %), p=0,52	

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde og én havde hiv-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev vist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var < 80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenicitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

På tidspunktet for randomisering til én gang daglig eller to gange daglig dosering (uge 0), havde de patienter som fik tabletformuleringen en højere virologisk responsrate end de patienter, der på et tidspunkt havde fået en flydende formulering. Disse forskelle blev set i hver undersøgt aldersgruppe. Forskellen i virologisk responsrate mellem tabletter og opløsning vedblev til uge 96 ved dosering én gang daglig.

#### **Andele af personer i én gang daglig versus to gange daglig randomisering til abacavir+lamivudin af ARROW med plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: Subgruppeanalyse efter formulering**

	To gange daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: n/N (%)
<i>Uge 0 (efter 36 ugers behandling)</i>		
Hvilket som helst regime med opløsninger	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle regimer baseret på tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
<i>Uge 96</i>		
Hvilket som helst regime med opløsninger til hver tid	13/26 (50)	17/30 (57)
Regimer baseret kun på tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Analyser af genotypesistens blev udført på prøver med plasma hiv-1 RNA > 1.000 kopier/ml. Flere tilfælde af resistens blev set blandt patienter, der havde fået lamivudin opløsning, i kombination med andre antiretrovirale opløsninger sammenlignet med dem, der fik tilsvarende doser af tabletformulering. Dette er konsistent med de lavere virologisk responsrater set hos disse patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, og peroral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter peroral indgift er gennemsnitstiden ( $t_{max}$ ) for at opnå maksimal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) omkring en time. Ved en terapeutisk dosis på 150 mg 2 gange daglig er den gennemsnitlige (CV) steady state  $C_{max}$  og  $C_{min}$  i plasma for lamivudin henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Data er opnået i et studie med raske frivillige. Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er 4,7 µg•h/ml (18 %). Ved en terapeutisk dosis på 300 mg én gang daglig er den gennemsnitlige (CV) steady state  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  og 24 timers AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg•h/ml (21 %).

150 mg tabletten er bioækvivalent og dosisproportional med 300 mg tabletten med hensyn til  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  og  $t_{max}$ . Lamivudin-tabletter er bioækvivalente med lamivudin oral opløsning med hensyn til  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  hos voksne. Der er blevet observeret forskel i absorptionen mellem voksne og pædiatriske populationer (se Særlige populationer).

Tages lamivudin sammen med mad, resulterer det i en forsinket  $t_{max}$  og en lavere  $C_{max}$  (nedsat med 47 %). Mængden af absorberet lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC).

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysiskkemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten og at hele mængden indtages straks.

Gives zidovudin samtidigt, øges ekspositionen af zidovudin med 13 %, og den maksimale plasmakoncentration øges med 28 %. Dette vurderes at være uden klinisk betydning for patientsikkerheden, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationiske transportsystem.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter peroral indgift var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken og plasma ca. 0,12. Det sande omfang af penetrationen og sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

### Biotransformation

Plasmalamivudinhalfveringstiden efter oral dosering er 18-19 timer og den aktive del, intracellulært lamivudintriphosphat, har en forlænget terminal halveringstid i cellen (16-19 timer). Hos 60 raske voksne frivillige er lamivudin 300 mg 1 gang dagligt vist at være farmakokinetisk ækvivalent ved steady-state over for lamivudin 150 mg 2 gange daglig med hensyn til intracellulær triphosphat  $AUC_{24}$  og  $C_{max}$ .

Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

## Elimination

Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Anbefalet dosis til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut er anført under doseringsafsnittet (se pkt. 4.2).

Interaktion med trimethoprim øger ekspositionen af lamivudin med 40 % ved terapeutiske doser. Dette kræver ikke justering af dosis, medmindre patienten også lider af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.2). Indgift af co-trimoxazol sammen med lamivudin til patienter med nedsat nyrefunktion bør vurderes omhyggeligt.

## Særlige populationer

**Børn:** Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Hos børn gav administration af tabletter samtidigt med andre antiretrovirale tabletter højere lamivudin-plasma-AUC<sub>∞</sub> og -C<sub>max</sub> end oral opløsning givet samtidigt med andre antiretrovirale orale opløsninger. Børn, som får lamivudin oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår lamivudin-plasmaniveauer indenfor det interval, der er observeret hos voksne. Børn, som får lamivudintabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere lamivudin-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tablettformuleringen, som også har højere biotilgængelighed (se pkt. 4.2). Pædiatriske farmakokinetiske studier med både oral opløsning og tabletter har vist, at dosering én gang daglig giver ækvivalent AUC<sub>0-24</sub> sammenlignet med dosering af den samme totale daglige dosis 2 gange daglig.

Der er begrænsede farmakokinetiske data fra patienter under 3 måneder. Hos 1 uge gamle spædbørn var den orale lamivudinclearance reduceret sammenlignet med pædiatriske patienter. Det skyldes sandsynligvis, at nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet og varierende absorption. En dosis på 4 mg/kg/dag til spædbørn er derfor passende til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn. Estimer af den glomerulære filtration antyder, at en passende dosis til børn på 6 uger og derover til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn kunne være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetiske data blev beregnet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudie), som inkluderede børn under 12 år. Disse data er vist i tabellen nedenfor:

### **Opsummering af *steady state* lamivudin-AUC (0-24) (µg-time/ml) i plasma og statistiske sammenligninger af dosering én gang daglig og 2 gange daglig på tværs af studier**

Studie	Aldersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg én gang daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Lamivudin 4 mg/kg 2 gange daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Sammenligning af en <i>versus</i> 2 daglige doser Geometrisk gennemsnitsratio beregnet efter mindste kvadraters metode (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	3 til 12 år (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

I PENTA 15-studiet er lamivudins geometriske gennemsnits-AUC (0-24) (95 % CI) i plasma for de fire patienter under 12 måneder, som skiftede fra 2 daglige doser til én daglig dosis (se pkt. 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) µg-time/ml ved én daglig dosis og 9,24 (4,66; 18,3) µg-time/ml ved 2 daglige doser.

*Graviditet:* Farmakokinetikken af oral lamivudin sent i graviditeten svarede til den hos ikke-gravide kvinder.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen større organotoksicitet. Ved de højeste doser sås mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Af klinisk relevans sås reduktion i antallet af røde blodlegemer og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagent i bakteriestudier, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muselymfomcelletesten. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 40-50 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke kunne bekræftes *in vivo*, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Et transplacentalt genotoksicitetsstudie udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple føtale organer, og udviste også tegn på kortere telomere end dem, der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale med relevans for mennesker.

Et fertilitetsstudie hos rotter har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten hos hanner og hunner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelsesglycolat (Type A)  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose 3cP  
Hypromellose 6cP  
Titandioxid  
Macrogol 400  
Polysorbat 80  
Gul jernoxid  
Sort jernoxid

### 6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

##### Blistere

Hvide, uigennemsigtige PVC/PVdC - aluminiumblistere

Pakningsstørrelser a 20, 30, 60, 80, 90, 100 eller 500 filmovertrukne tabletter

##### Tabletbeholdere

##### Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter:

Hvide, uigennemsigtige HDPE-tabletbeholdere med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret polyethylenskruelåg med induktionsforsegling.

Pakningsstørrelse på 60 filmovertrukne tabletter

Hvide, uigennemsigtige HDPE-tabletbeholdere med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret polypropylenskruelåg med induktionsforsegling, som viser, hvis det er blevet brudt.

Pakningsstørrelse på 60 filmovertrukne tabletter

##### Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter: 60 ml beholder a 30 filmovertrukne tabletter.

Hvide, uigennemsigtige HDPE-tabletbeholdere med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret polyethylenskruelåg med induktionsforsegling.

Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter

Hvide, uigennemsigtige HDPE-tabletbeholdere med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret polypropylenskruelåg med induktionsforsegling, som viser, hvis det er blevet brudt.

Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

##### Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/596/001 20 tabletter (blister)

EU/1/09/596/002 30 tabletter (blister)

EU/1/09/596/003 60 tabletter (blister)

EU/1/09/596/004 90 tabletter (blister)

EU/1/09/596/005 100 tabletter (blister)

EU/1/09/596/006 500 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/007 60 tabletter (beholder)  
EU/1/09/596/015 80 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/017 60 tabletter (beholder med låg, som viser hvis det er blevet brudt)

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/596/008 20 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/009 30 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/010 60 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/011 90 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/012 100 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/013 500 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/014 30 tabletter (beholder)  
EU/1/09/596/016 80 tabletter (blister)  
EU/1/09/596/018 30 tabletter (beholder med låg, som viser hvis det er blevet brudt)

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. december 2009

Dato for seneste fornyelse: 11. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE - LAMIVUDIN TEVA PHARMA B.V. 150 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Indre emballage (blisterfolie)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Tabletbeholder - Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5



2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE - LAMIVUDIN TEVA PHARMA B.V. 300 MG TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Indre emballage (blisterfolie)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

TEVA B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Tabletbeholder - Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5

2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg filmovertrukne tabletter lamivudin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.
3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva Pharma B.V.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Lamivudin Teva Pharma B.V. bruges til behandling af hiv-infektioner (humant immun defektvirus) hos voksne og børn.**

Det aktive stof i Lamivudin Teva Pharma B.V. hedder lamivudin. Lamivudin Teva Pharma B.V. tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Lamivudin Teva Pharma B.V. helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændig, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Lamivudin Teva Pharma B.V. øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Lamivudin Teva Pharma B.V. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Tag ikke Lamivudin Teva Pharma B.V.**

- hvis du er allergisk over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lamivudin Teva Pharma B.V. (angivet i punkt 6).

**Tal med lægen**, hvis du tror, at dette gælder for dig.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.

Nogle patienter, der tager Lamivudin Teva Pharma B.V. eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:



- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Lamivudin Teva Pharma B.V. uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)
- **hvis du eller dit barn har nyreproblemer**, skal dosis måske justeres.

**Kontakt lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.** Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Læs oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Brug af anden medicin sammen med Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin**, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Husk at fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Lamivudin Teva Pharma B.V.

### Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Lamivudin Teva Pharma B.V.:

- Lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- Andre lægemidler, der indeholder lamivudin (mod **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**)
- Emtricitabin (mod **hiv-infektion**)
- Høje doser af **co-trimoxazol**, et antibiotikum
- Cladribine (mod hårcelleleukæmi)

➔ **Fortæl lægen**, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lamivudin Teva Pharma B.V. og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Lamivudin Teva Pharma B.V., under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske studier for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Lamivudin Teva Pharma B.V. kan også udskilles i små mængder i mælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Lamivudin Teva Pharma B.V. påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### Lamivudin Teva Pharma B.V. indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva Pharma B.V.**

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes med vand. Lamivudin Teva Pharma B.V. kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

#### **Hold regelmæssig kontakt med lægen**

Lamivudin Teva Pharma B.V. hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

**Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.** uden at tale med lægen først.

#### **Den anbefalede dosis er**

##### **Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg**

Den sædvanlige dosis er 300 mg daglig. Denne dosis kan tages enten som en 150 mg tablet 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller som to 150 mg tabletter på samme tid én gang daglig. Følg lægens anvisning.

##### **Børn, der vejer mindst 20 kg og mindre end 25 kg**

Den sædvanlige dosis er 225 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 75 mg (en halv 150 mg tablet) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablet) om aftenen eller som 225 mg (en og en halv 150 mg tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.

##### **Børn, der vejer mindst 14 kg og mindre end 20 kg**

Den sædvanlige dosis er 150 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 75 mg (en halv 150 mg tablet) 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller som 150 mg (en hel 150 mg tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.

Lamivudin Teva Pharma B.V. findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder eller til patienter, der har behov for en lavere dosis, eller som ikke kan synke tabletter.

**Hvis du eller dit barn har nyreproblemer,** skal dosis måske justeres.

**Kontakt lægen,** hvis det gælder for dig eller dit barn.

#### **Hvis du har taget for meget Lamivudin Teva Pharma B.V.**

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Lamivudin Teva Pharma B.V., end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Vis dem pakningen med Lamivudin Teva Pharma B.V., hvis det er muligt.

#### **Hvis du har glemt at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter behandlingen som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Lamivudin Teva Pharma B.V. eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

**Ud over bivirkninger ved Lamivudin Teva Pharma B.V. nævnt nedenfor**, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- søvnproblemer (*insomni*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- hududslæt
- hårtab (*alopeci*).

### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer.

### **Sjældne bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigtet, tunge eller svælg, hvilket kan medføre vejrtrækningsbesvær.
- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leverbetændelse (*hepatitis*).

Sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- en stigning i mængden af et enzym, som kaldes amylase.

### **Meget sjældne bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)

- prikken eller følelseløshed i hænderne, armene, benene eller fødderne.

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

### Hvis du får bivirkninger

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

### Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Lamivudin Teva Pharma B.V. kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

### Gamle infektioner kan blusse op

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.:

**Kontakt straks lægen.** Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

### Du kan få knogleproblemer

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

### Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer: **Kontakt lægen.**

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen eller æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lamivudin Teva Pharma B.V. indeholder:

- Aktivt stof: Lamivudin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkerne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat.
  - Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, polysorbat 80, gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172)

### Udseende og pakningsstørrelser

Lysegrå, ruderformet, bikonveks filmovertrukket tablet - præget med "L 150" og delekærv på den ene side og delekærv på den anden side.

Lamivudin Teva Pharma B.V. er tilgængelig i aluminiumblister indeholdende 20, 30, 60, 80, 90, 100 og 500 tabletter eller HDPE-beholdere indeholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

### Fremstiller

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg filmovertrukne tabletter lamivudin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.
3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva Pharma B.V.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Lamivudin Teva Pharma B.V. bruges til behandling af hiv-infektioner (humant immun defektvirus) hos voksne og børn.**

Det aktive stof i Lamivudin Teva Pharma B.V. hedder lamivudin. Lamivudin Teva Pharma B.V. tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosid analog revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Lamivudin Teva Pharma B.V. helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændig, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Lamivudin Teva Pharma B.V. øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Lamivudin Teva Pharma B.V. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Tag ikke Lamivudin Teva Pharma B.V.**

- hvis du er allergisk over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lamivudin Teva Pharma B.V. (angivet i punkt 6).

**Tal med lægen**, hvis du tror, at dette gælder for dig.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.

Nogle patienter, der tager Lamivudin Teva Pharma B.V. eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:



- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Lamivudin Teva Pharma B.V. uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)
- **hvis du eller dit barn har nyreproblemer**, skal dosis måske justeres.

**Kontakt lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.** Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Læs oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Brug af anden medicin sammen med Lamivudin Teva Pharma B.V.

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin**, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Husk at fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Lamivudin Teva Pharma B.V.

### Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Lamivudin Teva Pharma B.V.:

- Lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- Andre lægemidler, der indeholder lamivudin (mod **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**)
- Emtricitabin (mod **hiv-infektion**)
- Høje doser af **co-trimoxazol**, et antibiotikum
- Cladribin (mod hårcelleleukæmi).

➔ **Fortæl lægen**, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lamivudin Teva Pharma B.V. og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Lamivudin Teva Pharma B.V., under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske studier for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Lamivudin Teva Pharma B.V. kan også udskilles i små mængder i mælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Lamivudin Teva Pharma B.V. påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### Lamivudin Teva Pharma B.V. indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### **3. Sådan skal du tage Lamivudin Teva Pharma B.V.**

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes med vand. Lamivudin Teva Pharma B.V. kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

#### **Hold regelmæssig kontakt med lægen**

Lamivudin Teva Pharma B.V. hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

**Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.** uden at tale med lægen først.

#### **Den anbefalede dosis er**

##### **Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:**

Den sædvanlige dosis er 300 mg dagligt.

Lamivudin Teva Pharma B.V. fås også som en 150 mg tablet til behandling af børn fra 3 måneder, der vejer under 25 kg.

Lamivudin Teva Pharma B.V. findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder eller til patienter, der har behov for en lavere dosis, eller som ikke kan synke tabletter.

**Hvis du eller dit barn har nyreproblemer,** skal dosis måske justeres.

**Kontakt lægen,** hvis det gælder for dig eller dit barn.

#### **Hvis du har taget for meget Lamivudin Teva Pharma B.V.**

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Lamivudin Teva Pharma B.V., end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Vis dem pakningen med Lamivudin Teva Pharma B.V., hvis det er muligt.

#### **Hvis du har glemt at tage Lamivudin Teva Pharma B.V.**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter behandlingen som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Lamivudin Teva Pharma B.V. eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

**Ud over bivirkninger ved Lamivudin Teva Pharma B.V. nævnt nedenfor, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.**

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- søvnproblemer (*insomni*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- hududslæt
- hårtab (*alopeci*).

### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer.

### **Sjældne bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigtet, tunge eller svælg, hvilket kan medføre vejrtrækningsbesvær.
- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leverbetændelse (*hepatitis*).

Sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- en stigning i mængden af et enzym, som kaldes amylase.

### **Meget sjældne bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)
- prikken eller følelsesløshed i hænderne, armene, benene eller fødderne.

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

### **Hvis du får bivirkninger**

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

### **Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv**

Kombinationsbehandling som Lamivudin Teva Pharma B.V. kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

### **Gamle infektioner kan blusse op**

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Lamivudin Teva Pharma B.V.:

**Kontakt straks lægen.** Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

### **Du kan få knogleproblemer**

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

#### **Symptomerne på osteonekrose omfatter:**

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer: **Kontakt lægen.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen eller æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lamivudin Teva Pharma B.V. indeholder:

- Aktivt stof: Lamivudin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat.  
Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, polysorbat 80, gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172)

### Udseende og pakningsstørrelser

Grå, ruderformet, bikonveks filmovertrukket tablet - præget med "L 300" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lamivudin Teva Pharma B.V. er tilgængelig i aluminiumblister indeholdende 20, 30, 60, 80, 90, 100 og 500 tabletter eller HDPE-beholdere indeholdende 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

### Fremstiller

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.