

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lamivudine Teva 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин (*lamivudine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжева, двойно изпъкнала, с форма на капсула филмирана таблетка – гравирана с “L 100” от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lamivudine Teva е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с:

- компенсирано чернодробно заболяване с данни за активна вирусна репликация, постоянно повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT) в серума и хистологични данни за активно възпаление на чернодробния паренхим и/или фиброза. Започване на терапия с ламивудин трябва да се обсъжда само в случаите, при които няма или не е подходящо използването на алтернативно антивирусно средство с по-висока генетична бариера към резистентност (вж. точка 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Lamivudine Teva трябва да се започне от лекар с опит в терапията на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната дозировка на Lamivudine Teva е 100 mg веднъж дневно.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване ламивудин винаги трябва да се използва в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин, за да се намали риска от резистентност и да се постигне бърза вирусна супресия.

Продължителност на лечението

Оптималната продължителност на лечението не е установена.

- При пациенти с HBeAg позитивен хроничен хепатит В (ХХВ) без цироза, лечението трябва да се прилага в продължение най-малко 6-12 месеца след потвърждаване на сероконверсия HBeAg (изчезване на HBeAg и на ДНК на вируса на HBV и откриване на

HBeAb), за да се намали риска от вирусологичен рецидив или до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). Нивата на серумните АЛАТ (ALT) и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) трябва да бъдат проследявани периодично след преустановяване на лечението, за да се открие какъвто и да е късен вирусологичен рецидив.

- При пациенти с негативен за HBeAg XXВ (пре-кор мутанти) без цироза, лечението трябва да се прилага най-рано до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) или до доказване на загуба на ефикасност. При продължителна терапия се препоръчва да се прави редовна преоценка за потвърждаване, че избраното лечение продължава да бъде подходящо за пациента.
- При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза и при реципиенти на чернодробна трансплантация, спиране на лечението не се препоръчва (вж. точка 5.1).

При спиране на терапията с ламивудин, пациентите трябва да бъдат периодично мониторираны за поява на рекурентен хепатит (вж. точка 4.4).

Клинична резистентност

При пациенти с HBeAg позитивен или HBeAg негативен хроничен хепатит В, развитието на YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантни HBV може да доведе до намален терапевтичен отговор към ламивудин, който се проявява чрез покачване на нивата на ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) и ALT спрямо тези преди лечението. За да се намали рискът от резистентност при пациентите, получаващи монотерапия с ламивудин, трябва да се обсъди преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки, ако серумната HBV ДНК остава откриваема на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се повишават серумните концентрации на ламивудин (AUC) поради намаления бъбречен клирънс. Затова дозировката трябва да бъде намалена при пациенти с клирънс на креатинина < 50 ml/min. Lamivudine Teva не е подходящ за пациенти, които се нуждаят от дози по-ниски от 100 mg.

Наличните данни при пациенти на периодична хемодиализа (≤ 4 часа диализа 2-3 пъти седмично) показват, че след намаляване на началната доза ламивудин в зависимост от клирънса на креатинина, не е необходима по-нататъшна промяна в дозата докато пациентите са на диализа.

Чернодробно увреждане

Данни от изследвания при пациенти с чернодробно увреждане, включително такива с краен стадий на чернодробно заболяване, подлежащи на трансплантация сочат, че фармакокинетичните свойства на ламивудин не се променят значително при нарушена чернодробна функция. От това следва, че не е необходима промяна в дозата при чернодробно увреждане, освен при наличие на съпътстващо бъбречно увреждане.

Коинфекция с HIV

За лечението на пациенти, които са коинфектирани с HIV и получават или се планира да получават комбинирано антиретровирусно лечение, съдържащо ламивудин, трябва да се използва дозата ламивудин, предписана за HIV инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху експозицията на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Lamivudine Teva при кърмачета, деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Lamivudine Teva може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екзацербации на хепатит

Екзацербации по време на лечение

Спонтанните екзацербации при хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на АЛАТ. След започване на антивирусна терапия при някои пациенти серумните нива на АЛАТ могат да се повишат с понижаване на серумните нива на HBV ДНК. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на АЛАТ като цяло не са били придружени от повишение на концентрациите на серумния билирубин или признаци на чернодробна декомпенсация.

По време на продължително лечение е установена появата на субпопулации на HBV с намалена чувствителност към ламивудин (YMDD мутантен HBV). При някои пациенти развитието на такъв YMDD мутантен HBV може да доведе до влошаване на хепатита, което се установява първоначално по повишените серумни нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК (вж. точка 4.2). При пациенти с YMDD мутантен HBV трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки (вж. точка 5.1).

Екзацербации след прекъсване на лечението

Остра екзацербация на хепатита е наблюдавана при пациенти, които са прекъснали лечението си за хепатит В, и обикновено е установена по повишаването на серумните нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК. В контролирани изпитвания фаза III с проследяване без активно лечение, честотата на повишаване на АЛАТ след лечение (повече от 3 пъти изходното ниво) е била по-висока при лекуваните с ламивудин пациенти (21 %), в сравнение с тези, получавали плацебо (8 %). Обаче процентът пациенти, при които е имало повишения след лечението, свързани с повишения на билирубина, е бил нисък и сходен в двете рамена на лечение (вж. Таблица 3 в точка 5.1). При пациентите, лекувани с ламивудин, повечето повишения на АЛАТ след лечение са се появили между 8 и 12 седмица след лечението. При повечето пациенти този процес се е самоограничавал, но са наблюдавани и фатални случаи. При прекъсване на лечението с Lamivudine Teva, пациентите трябва периодично да се проследяват клинично и чрез оценка на серумните функционални чернодробни показатели (нива на АЛАТ и билирубин) най-малко на период от четири месеца, а след това, когато е клинично показано.

Екзацербации при пациенти с декомпенсирана цироза

При трансплантирани и пациенти с декомпенсирана цироза съществува повишен риск от активна вирусна репликация. Поради силно нарушената функция на черния дроб при тези пациенти, реактивирането на хепатита след спиране на лечението с ламивудин или загубата на ефикасност по време на лечението, може да доведе до тежка и в някои случаи фатална декомпенсация. При тези пациенти трябва да се проследяват клиничните, вирусологичните и

серологичните показатели, свързани с хепатит В, функцията на черния дроб и бъбреците, и антивирусния отговор по време на лечение (най-малко веднъж месечно), като при прекъсване на лечението поради някаква причина това проследяване трябва да продължи за най-малко 6 месеца след това. Задължително трябва да се проследяват следните лабораторни показатели (като минимум): серумни нива на АЛАТ, билирубин, албумин, кръвен уреен азот, креатинин и вирусологичния статус: HBV антиген/антитяло и при възможност серумните концентрации на HBV ДНК. Пациентите с прояви на чернодробна недостатъчност по време на или след лечението трябва да се мониторира по често, в зависимост от случая

Няма достатъчно данни за ползите от възобновяване на терапията с ламивудин при пациенти, които след лечението развият симптоми на рекурентен хепатит.

Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При кърмачета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция. Основните съобщавани нежелани събития са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлипаземия). Съобщавани са някои неврологични нарушения с късно начало (хипертония, гърч, абнормално поведение). Неврологичните нарушения могат да бъдат временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози, трябва да бъде проследявано клинично и лабораторно и трябва да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци или симптоми.

Педиатрична популация

Ламивудин е прилаган при деца (на възраст 2 и повече години) и юноши с компенсирани хроничен хепатит В. Въпреки това, тъй като наличните данни са ограничени, понастоящем приложението на ламивудин при тази популация пациенти не се препоръчва (вж. точка 5.1).

Хепатит Делта или хепатит С

Ефикасността на ламивудин при пациенти с коинфекция с хепатит D или хепатит С не е установена и се препоръчва повишено внимание.

Имуносупресивно лечение

Има ограничени данни за приложение на ламивудин при HBeAg негативни пациенти (пре-кор мутантни) и при пациенти на едновременно лечение с имуносупресори, включително химиотерапия на ракови заболявания. Ламивудин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Проследяване

По време на лечението с Lamivudine Teva, състоянието на пациентите трябва редовно да се мониторира. Необходимо е серумните нива на аланин аминотрансферазата (ALT) и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) да се изследват на 3-месечни интервали, а при HBeAg позитивни пациенти стойностите на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

Ко-инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)

При лечението на пациенти, коинфектирани с HIV, които се лекуват или се планира да се лекуват с комбинирана антиретровирусна схема, съдържаща ламивудин, трябва да се използва дозата на ламивудин, предписана за лечение на инфекцията с HIV (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства).

Дозата 100 mg ламивудин, използвана обикновено за лечение на HBV инфекция, не е подходяща за пациенти, които биват заразени с HIV или са коинфектирани с HBV и HIV. Ако препоръчаната за лечение на HBV доза на ламивудин бъде предписана на пациент с неоткрита или нелекувана HIV инфекция, е вероятна бърза поява на резистентност на HIV и ограничаване на възможностите за лечение като резултат от субтерапевтичната доза и неподходящата

употреба на монотерапия за лечение на HIV инфекцията. На всички пациенти преди започване на лечението с ламивудин за HBV и периодично по време на лечението трябва да се предлагат консултации и изследвания за HIV.

Предаване на хепатит В

Няма информация за предаване на вируса на хепатит В от майката на плода при бременни жени по време на лечение с ламивудин. Трябва да се следват стандартните препоръки за имунизация на новородените срещу хепатит В вируса.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че няма данни лечението с ламивудин да предотвратява риска от предаване на хепатит В вируса на околните. Поради тази причина, вземането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Lamivudine Teva не трябва да бъде приеман с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

Помощно вещество

Натрий

Това лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Вероятността от метаболитни взаимодействия е малка поради ограничения метаболизъм и свързването с плазмените протеини, както и почти пълната бъбречна елиминация на непромененото вещество.

Ламивудин се елиминира предимно чрез активна органична катионна секреция. Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти прилагани едновременно, трябва да се обмисли главно когато техният основен път за елиминиране е активна бъбречна секреция чрез органична катионна транспортна система, напр. триметоприм. Други лекарствени продукти (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично по този механизъм и е било установено, че не взаимодействат с ламивудин.

Не се очакват клинично значими взаимодействия на ламивудин с вещества, за които е известно, че се екскретират или чрез активен органичен анионен транспорт или чрез гломерулна филтрация.

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg повишава експозицията на ламивудин с около 40 %. Ламивудин не е имал ефект върху фармакокинетиката на триметоприм или сулфоматексазол. Все пак, освен ако пациентът не е имал бъбречно увреждане, не се налага адаптиране на дозата на ламивудин.

При едновременен прием с ламивудин е било наблюдавано слабо повишаване на стойностите на C_{max} на зидовудин (28 %) макар, че степента на цялостна експозиция (AUC) не се е променила значително. Зидовудин не влияе върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Не са били установени фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на ламивудин и алфа-интерферон. Не са били наблюдавани клинично значими нежелани

взаимодействия при пациенти приемали едновременно ламивудин с обичайно прилаганите имуносупресори (напр. циклоспорин А). Не са провеждани официални изследвания за лекарствени взаимодействия.

Емтрицитабин

Поради сходство, Lamivudine Teva не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Lamivudine Teva не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

Кладрибин

In vitro ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

Сорбитол

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg (дневната доза за възрастни при HIV) ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32% и 36% на експозицията на ламивудин (AUC_{∞}) и с 28%, 52% и 55% на C_{max} на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Lamivudine Teva с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HBV вирусното натоварване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смъртност при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Наличните данни при хора от Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (Antiretroviral Pregnancy Registry) показват, че изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. По-малко от 1% от тези жени са лекувани за HBV, докато по-голямата част са лекувани за HIV при по-високи дози и с друго съпътстващо лечение. Lamivudine Teva може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

При пациентки, които са се лекували с ламивудин и след това са забременели, трябва да се има предвид възможността от повторна поява на хепатит при прекратяване на приема на ламивудин.

Кърмене

Въз основа на резултатите от повече от 200 двойки майка/дете лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин в кърмени бебета на майки лекувани за HIV са много ниски (по-малко от 4% от майчините серумни концентрации) и прогресивно намаляват до неоткриваеми нива когато кърмачетата навършат възраст 24 седмици. Общото количество на поетия от кърмачето ламивудин е много малко, поради което е възможно да се стигне до експозиции, проявяващи субоптимален противовирусен ефект. Хепатит В при майката не е противопоказание за кърмене, в случай че при новороденото има адекватно поведение за хепатит В превенция при раждането и няма данни, че ниската концентрация на ламивудин в кърмата води до нежелани реакции при кърмените бебета. Следователно кърменето при майки кърмачки, които се лекуват с ламивудин за HBV може да се обмисли като се има предвид

ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената. Когато е налице трансмисия на HBV от майката въпреки адекватната профилактика, трябва да бъде обмислено прекратяване на кърменето, за да се намали риска от поява на резистентни към ламивудин мутантни вируси при детето.

Фертилитет

Репродуктивните проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При бебета изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с ламивудин са съобщавани неразположение и умора. Клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на ламивудин трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции и промените в лабораторните показатели (с изключение на по-високите стойности на ALT и CPK, вижте по-долу) е била сходна при пациентите лекувани с ламивудин и тези получавали плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били физическо неразположение, отпадналост, инфекции на дихателните пътища, гърлото и тонзилите, главоболие, абдоминален дискомфорт и болка, гадене, повръщане и диария.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са описани по-долу съобразно системно-органични класове и честота. Категоризацията по честота е дадена само за онези нежелани реакции, за които поне е възможно да са причинно свързани с ламивудин. Честотата се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категоризирането по честота на нежеланите реакции е основано главно на опит от клинични проучвания, включващи общо 1 171 пациенти с хроничен хепатит В на лечение с ламивудин 100 mg.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Лактатна ацидоза
Нарушения на имунната система	
Редки	Ангиоедем
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	Повишаване на стойностите на АЛАТ (ALT) (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатита, установявани главно по покачване серумното ниво на АЛАТ (ALT) са съобщавани по време на лечението и след прекъсване приема на ламивудин. Повечето реакции са се самоограничавали, но много рядко са наблюдавани фатални реакции (вж. точка 4.4).	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Повишаване на стойностите на креатининфосфокиназата (СРК)
Чести	Мускулни нарушения, включително миалгия и крампи*
С неизвестна честота	Рабдомиолиза

* В проучвания фаза III наблюдаваната честота в групата на лечение с ламивудин не е била по-висока от наблюдаваната в плацебо групата

Педиатрична популация

Въз основа на ограничени данни при деца на възраст от 2 до 17 години, няма установени нови съображения за безопасност в сравнение с възрастни.

Други специални популации

При пациенти с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус HIV са съобщавани случаи на панкреатит и периферна невропатия (или парестезия). Честотата на тези състояния при хроничен хепатит В е еднаква за пациентите, лекувани с ламивудин и тези, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

След остро предозиране на ламивудин не са установени специфични признаци и симптоми на предозиране освен описаните по-горе като нежелани реакции.

При предозиране трябва да се проследи състоянието на пациента и да се вземат съответните реанимационни мерки. Тъй като ламивудин се диализира, продължителната хемодиализа би могла да се използва при лечение на предозиране макар, че това не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни препарати за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF05

Механизъм на действие

Ламивудин е противовирусно средство, активно срещу HBV във всички клетъчни линии, в които е изпитвано, и при експериментално инфектирани опитни животни.

В инфектирани и в неинфектирани клетки ламивудин се метаболизира до трифосфат (ТФ) на ламивудин, който е активната форма на основното съединение. При условия *in vitro* вътреклетъчният полуживот на трифосфата в хепатоцити е 17-19 часа. Ламивудин-ТФ действа като субстрат на HBV-вирусната полимераза.

По-нататъшната синтеза на вирусна ДНК се блокира от включването на ламивудин-ТФ във веригата, което води до прекъсване на веригата.

Ламивудин-ТФ не нарушава нормалния дезоксинуклеотиден метаболизъм на клетката. Той е слаб инхибитор на ДНК полимеразите α и β при бозайници. Освен това ефектът на ламивудин-ТФ върху съдържанието на клетъчна ДНК при бозайници е слаб.

При изследване за възможни ефекти на ламивудин върху структурата на митохондриите и съдържанието и функцията на митохондриалната ДНК не се установява забележим токсичен ефект. Ламивудин има много малък потенциал за намаляване на съдържанието на ДНК в митохондриите, не се инкорпорира трайно в митохондриалната ДНК и не действа като инхибитор на митохондриалната ДНК полимераза- γ .

Клинична ефикасност и безопасност

Опит при пациенти с хроничен хепатит В, позитивни за HBeAg и компенсирано чернодробно заболяване

В контролирани клинични изпитвания е било установено, че лечението с ламивудин в продължение на 1 година е довело до значително потискане на репликацията на ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) [34-57 % от пациентите са били под нивата, които могат да се регистрират с проби (хибридизационен тест Abbott Genostics solution, LLOD < 1,6 pg/ml)], до нормализиране на стойностите на ALT (40-72 % от пациентите), до индуциране на HBeAg сероконверсия [изчезване на HBeAg и на ДНК на хепатит В вируса (HBV ДНК) с поява на антитела срещу HBeAg (установено с конвенционална проба) при 16-18 % от пациентите], до подобряване на чернодробната хистологична картина (при 38-52 % от пациентите е било наблюдавано намаляване на индекса на хистологична активност по Knodell [HAI] с ≥ 2 точки) и до забавяне прогресията на фиброзата (3-17 % от пациентите) и прогресията към цироза.

Продължителното лечение с ламивудин за период от 2 години при пациенти, при които по време на първоначалните едногодишни контролирани изпитвания не е настъпила HBeAg сероконверсия, е довело до допълнително подобряване на мостовата фиброза. Подобрене по отношение на възпалението на черния дроб е било наблюдавано при 41/82 (50 %) от пациентите с YMDD мутантен вирус на хепатит В (HBV) и при 40/56 (71 %) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В (HBV). Подобрене на мостовата фиброза е било наблюдавано при 19/30 (63 %) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В и при 22/44 (50 %) от пациентите с мутантната форма. При пет процента (3/56) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В и 13 % (11/82) от пациентите с YMDD мутант, чернодробното възпаление се е влошило в сравнение със състоянието преди лечението.

Прогресиране към цироза е било установено при 4/68 (6 %) от пациентите с YMDD мутант и при никой от пациентите без мутантна форма.

В продължително клинично проучване при пациенти от азиатски произход (NUCB3018), нивата на сероконверсия на HBeAg и на нормализиране на ALT в края на 5-годишния период на изпитването са били съответно 48 % (28/58) и 47 % (15/32). Нивата на сероконверсия на HBeAg са били повишени при пациенти с повишени нива на ALT; при 77 % (20/26) от пациентите с нива на ALT от преди лечението $> 2 \times$ ULN е наблюдавана сероконверсия. В края на петата година при всички пациенти нивата на ДНК на хепатит В вируса (HBV ДНК) са били или нерегистрируеми или по-ниски от нивата преди започване на лечението.

Допълнителните резултати от проучването по отношение на статуса на YMDD мутантните форми са обобщени в таблица 1.

Таблица 1: Резултати за 5 годишна ефикасност според YMDD статуса (Азиатско изпитване) NUCB3018

Статус на YMDD мутантен HBV	Лица, % (брой)	
	YMDD¹	He-YMDD¹
<u>HBeAg Сероконверсия</u>		
- Всички пациенти	38 (15/40)	72 (13/18)
- Пациенти с изходни нива на ALT $\leq 1 \times \text{ULN}^2$	9 (1/11)	33 (2/6)
- Пациенти с изходни нива на ALT $> 2 \times \text{ULN}$	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Нерегистрируема HBV ДНК</u>		
- Изходни нива ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Седмица 260 ⁴		
отрицателни	8 (2/25)	0
положителни < изходни нива	92 (23/25)	100 (4/4)
положителни > изходни нива	0	0
<u>Нормализиране на ALT</u>		
- Изходни нива нормални	28 (11/40)	33 (6/18)
над нормалните	73 (29/40)	67 (12/18)
- Седмица 260 нормални	46 (13/28)	50 (2/4)
над нормалните < изходни нива	21 (6/28)	0
над нормалните > изходни нива	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Пациентите определени като YMDD мутанти са били тези с $\geq 5\%$ YMDD мутант на вируса на хепатит В (HBV), при изследване всяка година през 5-годишния период. Като не-YMDD мутант са определени пациентите с $> 95\%$ див тип на вируса на хепатит В (HBV) при изследване всяка година през 5-годишния период на проучването.

2 Горна граница на нормата

3 Хибридационен тест Abbott Genostics solution (LLOD $< 1,6 \text{ pg/ml}$)

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

Сравнителни данни по отношение на YMDD статуса има и от оценка на хистологичната картина, но само до третата година. При 18/39 (46 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 9/39 (23 %) влошаване. От пациентите без мутантната форма при 20/27 (74 %) е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 2/27 (7 %) влошаване.

След сероконверсията на HBeAg, серологичният отговор и клиничната ремисия след спирането на ламивудин обикновено са дълготрайни. Въпреки това, може да се наблюдава рецидив след сероконверсия. В едно дългосрочно проследяващо проучване на пациенти, които са имали предхождаща сероконверсия и са преустановили приема на ламивудин, при 39 % от тях е настъпил късен вирусологичен рецидив. Поради тази причина, след HBeAg сероконверсия, пациентите трябва да се проследяват периодично, за да се установи дали се поддържат серологичният и клиничният отговор. При пациенти, които не поддържат постоянен серологичен отговор, трябва да се обмисли повторно подлагане на лечение с ламивудин или с алтернативно антивирусно средство за възобновяване на клиничния контрол върху инфекцията с вируса на хепатит В (HBV).

При пациенти, проследени за период от до 16 седмици след преустановяване на лечението след 1 година, покачване на нивата на АЛАТ след лечението е наблюдавано по-често при пациентите, които са приемали ламивудин в сравнение с тези, приемали плацебо. Таблица 3 сравнява покачванията на нивата на АЛАТ за периода между 52-та и 68-та седмица при пациентите, преустановили лечението с ламивудин в 52-та седмица и пациентите, приемали плацебо по време на терапевтичния курс в същите проучвания. Броят на пациентите, при които след лечението е наблюдавано повишение на нивата на АЛАТ (ALT) във връзка с повишаване на нивата на билирубина, е бил малък и сходен в групите, приемащи ламивудин или плацебо.

Таблица 2: Повишаване на стойностите на ALT след лечението в 2 плацебо контролирани изпитвания при възрастни пациенти

Абнормна стойност	Пациенти с повишени стойности на ALT / Пациенти с наблюдение *	
	Ламивудин	Плацебо
ALT $\geq$ 2 x изходната стойност	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq$ 3 x изходна стойност†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq$ 2 x изходна стойност и абсолютна стойност на ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 x изходна стойност; и билирубин >2 x ULN и $\geq$ 2 x изходна стойност	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Всеки пациент може да бъде представен в една или повече категории.

† Сравнимо със степен 3 токсичност съгласно променените критерии на СЗО.

ULN = Upper limit of normal = Горна граница на стойностите в норма.

Опит при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg

Първоначалните данни показват, че ефикасността на ламивудин при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg, е подобна на тази при позитивните за HBeAg пациенти с хроничен хепатит В, като при 71 % от пациентите, ДНК на хепатит В вируса (HBV ДНК) е потисната до под границата на откриване с анализ, при 67 % ALT се е нормализирал, а при 38 % е имало подобрене на HAI след една година лечение. Вирусната репликация се е подновила при по-голяма част от пациентите (70 %) след прекъсване на лечението с ламивудин. Наличните данни са от продължително изпитване при лечение с ламивудин на HBeAg негативни пациенти (NUCAB3017). След две години лечение, в това изпитване са били наблюдавани нормализиране на стойностите на ALT и нерегистрируема ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) съответно при 30/69 (43 %) и 32/68 (47 %) от пациентите, както и подобрене на некроинфламаторния индекс при 18/49 (37 %) от пациентите. От пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В (HBV), при 14/22 (64 %) е било установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 1/22 (5 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. От пациентите с мутантната форма 4/26 (15 %) са показали подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 8/26 (31 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При никоя от двете групи пациенти не е била наблюдавана прогресия до цироза.

Честота на появата на YMDD мутант на вируса на хепатит В (HBV) и влиянието ѝ върху отговора към лечението

Монотерапията с ламивудин води до селектиране на YMDD мутант на вируса на хепатит В (HBV) при приблизително 24 % от пациентите след една година лечение, като броят им се увеличава до 69 % след 5 години лечение. Развитието на YMDD мутант на вируса на хепатит В (HBV) е свързано с намален отговор към лечението при някои пациенти, което се установява по повишените нива на ДНК на хепатит В вируса (HBV ДНК) и на ALT спрямо стойностите,

наблюдавани преди това по време на лечението, прогресия на признаците и симптомите на чернодробно заболяване и/или влошаване на некротично-възпалителните промени в черния дроб. Като се има предвид рискът от YMDD мутантен HBV, поддържане на монотерапия с ламивудин не е подходящо при пациенти с откриваема серумна HBV ДНК на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 4.4).

В двойно-сляпо проучване при пациенти с хроничен хепатит В с YMDD мутантен HBV и компенсирано чернодробно заболяване (NUC20904), при които е установен намален вирусологичен и биохимичен отговор към ламивудин ($n=95$), прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до средно намаляване на HBV ДНК от $4,6 \log_{10}$ копия/ml, в сравнение със средното повишаване от $0,3 \log_{10}$ копия/ml при пациентите на монотерапия с ламивудин. Нормализиране на нивата на АЛТ е наблюдавано при 31 % (14/45) от пациентите на комбинирана терапия, спрямо 6 % (3/47) от пациентите, приемали само ламивудин. Вирусната супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица при пациенти с продължаващо подобрене на вирусологичния и биохимичния отговор.

В едно ретроспективно проучване за определяне на факторите свързани с HBV ДНК подобренето, 159 HBeAg позитивни пациенти от азиатски произход са лекувани с ламивудин и са проследявани за период с медиана почти 30 месеца. Тези, които са били с нива на HBV ДНК по-високи от 200 копия/ml на 6-тия месец (24 седмици) от лечението с ламивудин, са с 60 % вероятност за развитие на YMDD мутант в сравнение с 8 % от тези с HBV ДНК нива под 200 копия/ml на 24-тата седмица от терапията с ламивудин. Рискът за развитие на YMDD мутант е 63% срещу 13% с гранична стойност от 1 000 копия/ml (NUCB3009 и NUCB3018).

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване плацебо контролираните проучвания са приети за неподходящи и не са провеждани. В неконтролирани проучвания, при които ламивудин е прилаган преди и по време на трансплантация, е наблюдавано ефективно подтискане на HBV ДНК и нормализиране на стойностите на АЛТ. След продължаване на лечението с ламивудин, след чернодробната трансплантация е установено намаляване реинфектирането на присадката с HBV, повишаване на изчезването на HBsAg и ниво на преживяемост от 76 % до 100 % в рамките на 1 година.

Както е предвиждано във връзка с едновременната имуносупресия, честотата на поява на YMDD мутант на хепатит В вируса след 52 седмици, е била по-висока (36 %–64 %) при популацията с чернодробна трансплантация, в сравнение с имунокомпетентните пациенти с хроничен хепатит В (14 %–32 %).

В отвореното рамо на проучването NUC20904 са включени 40 пациенти (HBeAg негативни или HBeAg позитивни) с декомпенсирано чернодробно заболяване или с рекурентен HBV след чернодробна трансплантация и YMDD мутантен HBV. Прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до намаление на HBV ДНК с медиана $4,6 \log_{10}$ копия/ml. След една година лечение е наблюдавано и подобрене на чернодробната функция. Тази степен на вирусна супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица и повечето пациенти са с подобрени маркери за чернодробна функция и продължават да получават клинична полза.

Опит при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза или цироза

При плацебо контролирано проучване при 651 пациенти с клинично компенсирани хроничен хепатит В и хистологично потвърдена фиброза или цироза, лечението с ламивудин (средна продължителност 32 месеца) значително е намалило степента на обща прогресия на заболяването (34/436, 7,8 % за ламивудин спрямо 38/215, 17,7 % за плацебо, $p=0,001$). Това е определено по значителното намаляване на броя пациенти с повишен индекс по Child-Pugh

(15/436, 3,4 % спрямо 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) или с развитие на хепатоцелуларен карцином (17/436, 3,9 % спрямо 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). Общата степен на прогресия на заболяването в групата на ламивудин е била по-висока при лицата с регистрируем YMDD мутант на вируса на хепатит В (23/209, 11 %) в сравнение с тези без регистрируем YMDD мутант на вируса на хепатит В (11/221, 5 %). Въпреки това прогресията на заболяването при лицата с YMDD мутантна форма в групата на ламивудин е била по-ниска от прогресията в плацебо групата (съответно 23/209, 11 % спрямо 38/214, 18 %). По време на проучването потвърдена HBeAg сероконверсия е била наблюдавана при 47 % (118/252) от пациентите на лечение с ламивудин, а ДНК на хепатит В вируса (HBV ДНК) се е негативирала при 93 % (320/345) от приемащите ламивудин (VERSANT [версия 1], тест bДНК, LLOD < 0,7 MEq/ml).

Опит при деца и юноши

Ламивудин е приложен на деца и юноши с компенсиран хроничен хепатит В в плацебо контролирано проучване при 286 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Тази популация е била съставена предимно от деца с лекостепенен хепатит В. При деца от 2 до 11 години е прилагана доза от 3 mg/kg веднъж дневно (до максимална дневна доза 100 mg), а при юноши на и над 12 години е прилагана доза от 100 mg веднъж дневно. Необходимо е тази доза да бъде допълнително потвърдена. Разликата в нивата на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и HBV ДНК, с откриване на HBeAb) между плацебо и ламивудин не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива съответно 13 % (12/95) срещу 22 % (42/191); $p=0,057$). Честотата на YMDD мутантен HBV е била сходна с наблюдаваната при възрастни, като е варирила от 19 % на седмица 52 до 45 % при пациенти, лекувани продължително за 24 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламивудин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт, като неговата бионаличност след перорално приложение при възрастни пациенти нормално е между 80 и 85 %. След перорално прилагане, средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. В терапевтични дозови нива, т.е. 100 mg веднъж дневно C_{max} е в рамките на 1,1-1,5 микрограма/ml, като най-ниските измерени стойности са били 0,015-0,020 микрограма/ml.

Едновременният прием на ламивудин с храна води до забавяне на t_{max} и по-ниски стойности на C_{max} (понижаване с до 47 %). Въпреки това, абсорбираното количество ламивудин не се променя (данните са взети при измерване на AUC). По тази причина ламивудин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Проведени са проучвания при интравенозно приложение на ламивудин, при които е установено, че средният обем на разпределение е около 1,3 l/kg. При серумни концентрации, надвишаващи терапевтичните, графично фармакокинетиката на ламивудин представлява права линия. Установява се слабо свързване с плазмените протеини (албумин). Ограничени данни показват, че ламивудин навлиза в централната нервна система и достига церебро-спиналната течност (CSF). Средното съотношение концентрация в ликвор към серумна концентрация, от 2 до 4 часа след перорален прием, е приблизително 0,12.

Биотрансформация

Ламивудин се екскретира непроменен предимно чрез бъбреците. Съществува малка възможност за метаболитни взаимодействия с ламивудин, поради факта, че лекарството се свързва слабо с плазмените протеини и само малка част от приетата доза (5-10 %) ламивудин се метаболизира в черния дроб.

Елиминиране

Средната стойност на системния клирънс на ламивудин е приблизително 0,3 l/h/kg. Елиминационният полуживот е от 18 до 19 часа. Ламивудин се екскретира предимно през бъбреците непроменен, чрез гломерулна филтрация и активна секреция (органична катионна транспортна система). Около 70 % от приетия ламивудин се екскретира през бъбреците.

Специални популации

В проучвания при пациенти с бъбречно увреждане е установено, че елиминирането на ламивудин е забавено при нарушена бъбречна функция. Необходимо е намаляване на дозата при креатининов клирънс под 50 ml/min (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ламивудин не се променя в резултат на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на ламивудин при пациенти, подложени на чернодробна трансплантация. Те показват, че нарушението на чернодробната функция не повлиява значително фармакокинетиката на ламивудин, освен в случаи, когато се съпътства от нарушена бъбречна функция.

При пациенти в старческа възраст фармакокинетичният профил на ламивудин предполага, че нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху системната експозиция на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 50 ml/min (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проведени проучвания при животни с прием на високи дози ламивудин, не се установява органна токсичност. При най-високите дозови нива се повлияват слабо показателите на бъбречната и чернодробната функция, като в редки случаи се установява намаление на теглото на черния дроб. Намаляването на броя на еритроцитите и неутрофилите са ефектите, за които е най-вероятно да са от клинично значение. По време на клиничните проучвания тези събития не са наблюдавани често.

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 60 - 70 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че ламивудин не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

При проучвания върху репродуктивността при животни е установено, че няма данни за тератогенност на ламивудин, както и за ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Ламивудин предизвиква повишаване на честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при прилагане на бременни зайци при нива на експозиция, подобни на постиганатите при хора. Не са установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции.

Резултатите от проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове за дълъг период от време не са показали канцерогенен потенциал за ламивудин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза 3сР
Хипромелоза 6сР
Титанов диоксид
Макрогол 400
Полисорбат 80
Железен оксид, жълт
Железен оксид, червен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери:

Бели непрозрачни блистери от PVC/PVdC-алуминий
Опаковки, съдържащи по 28, 30, 84 или 100 филмирани таблетки.

Опаковки:

Бели, непрозрачни опаковки за таблетки от HDPE, с бели непрозрачни полиетиленови капачки на винт, защитени от деца, с индукционно запечатване.
Опаковка, съдържаща по 60 филмирани таблетки.

Бели, непрозрачни опаковки за таблетки от HDPE, с бели непрозрачни полипропиленови капачки на винт, защитени от деца, защитени от отваряне, с индукционно запечатване.
Опаковка, съдържаща по 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swemsweg 5
2031GA Haarlem,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/566/001 – 28 таблетки

EU/1/09/566/002 – 30 таблетки

EU/1/09/566/003 – 84 таблетки

EU/1/09/566/004 – 100 таблетки

EU/1/09/566/005 – 60 таблетки (бутилка)

EU/1/09/566/006 – 60 таблетки (бутилка с капачка, защитена от отваряне)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 09 септември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lamivudine Teva 100 mg филмирани таблетки
ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери:
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swemsweg 5
2031GA Haarlem,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lamivudine Teva 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Първична опаковка (блистерно фолио)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lamivudine Teva 100 mg филмирани таблетки
ламивудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lamivudine Teva 100 mg филмирани таблетки
ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за таблетки:
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swemsweg 5
2031GA Haarlem,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна опаковка (картонена опаковка):
Lamivudine Teva 100 mg

Първична опаковка (етикет на бутилката):
В случай че не се използва външна опаковка
Lamivudine Teva 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Външна опаковка (картонена опаковка):
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

Първична опаковка (етикет на бутилката):
В случай че не се използва външна опаковка
<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Външна опаковка (картонена опаковка):

PC

SN

NN

Първична опаковка (етикет на бутилката):

В случай че не се използва външна опаковка

<PC

SN

NN>

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Lamivudine Teva 100 mg филмирани таблетки ламивудин (lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lamivudine Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lamivudine Teva
3. Как да приемате Lamivudine Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lamivudine Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lamivudine Teva и за какво се използва

Активната съставка на Lamivudine Teva е ламивудин.

Lamivudine Teva се използва за лечение на дългосрочна (хронична) инфекция с вируса на хепатит В при възрастни.

Lamivudine Teva е противовирусно лекарство, което потиска вируса на хепатит В и принадлежи към група лекарства наречени *нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИИОТ)*.

Вирусът на хепатит В инфектира черния дроб и причинява дългосрочна (хронична) инфекция, като може да доведе до чернодробно увреждане. Lamivudine Teva може да се използва при хора, чийто черен дроб е увреден, но все пак функционира нормално (*компенсирано чернодробно заболяване*) и в комбинация с други лекарства при хора, чийто черен дроб е увреден и не функционира нормално (*декомпенсирано чернодробно заболяване*).

Лечението с Lamivudine Teva може да намали броя на вирусните хепатит В частици в организма. Това намалява уврежданията на черния дроб и подобрява неговата функция. Не всички хора отговарят на лечението с Lamivudine Teva еднакво. Вашият лекар ще проследява ефективността на лечението Ви чрез редовно изследване на кръвта.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lamivudine Teva

Вашият лекар трябва да Ви предлага консултации и изследвания за инфекция с ХИВ, преди да започнете лечението на хепатит В инфекцията с ламивудин и по време на лечението. Ако сте заразени или се заразите с ХИВ, вижте точка 3.

Не приемайте Lamivudine Teva

- ако сте **алергични** към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ➔ **Обърнете се към Вашия лекар**, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

При някои хора, приемащи Lamivudine Teva, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако някога сте имали друг вид **чернодробно заболяване като хепатит С**
 - ако сте с **голямо наднормено тегло (особено ако сте жена)**
- ➔ **Обсъдете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.** Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4** за повече информация относно рисковете.

Не спирайте приема на Lamivudine Teva без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като съществува малък риск хепатитът да се влоши. Когато спрете приема на Lamivudine Teva, Вашият лекар ще Ви наблюдава за най-малко четири месеца, за да открие каквито и да са проблеми. Това означава, че ще Ви бъдат вземани кръвни проби за повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да означава увреждане на черния дроб. Вижте точка 3 за повече информация относно това, как да приемате Lamivudine Teva.

Пазете другите хора

Хепатит В инфекцията се предава чрез сексуален контакт с някой, който е инфектиран, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Lamivudine Teva не може да спре предаването на инфекцията на други хора. За да предпазите други хора от заразяване с вируса на хепатит В:

- **Използвайте презерватив**, когато имате орален полов контакт или полов контакт с проникване.
- **Не създавайте риск от предаване по кръвен път** — например, не разменяйте игли.

Други лекарства и Lamivudine Teva

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение с Lamivudine Teva.

Следните лекарства не трябва да се приемат едновременно с Lamivudine Teva:

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
 - други лекарства, съдържащи ламивудин, използвани за лечение на ХИВ инфекция (наричана още инфекция с вируса на СПИН)
 - емтрицитабин (използван за лечение на ХИВ или хепатит В инфекция)
 - кладрибин, използван за лечение на **косматоклетъчна левкемия**.
- ➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

- ➔ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Lamivudine Teva по време на Вашата бременност.

Не спирайте лечението с Lamivudine Teva без съвет от лекарско предписание.

Lamivudine Teva може да премин в кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите:

➔ **Консултирайте се с Вашия лекар**, преди да приемате Lamivudine Teva.

Шофиране и работа с машини

Lamivudine Teva може да предизвика умора, която да засегне Вашата способност за шофиране или работа с машини.

➔ Не шофирайте и не работете с машини, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

Lamivudine Teva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Lamivudine Teva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Поддържайте редовен контакт с Вашия лекар

Lamivudine Teva помага за контролиране на Вашата хепатит В инфекция. Трябва да го приемате всеки ден, за да контролирате инфекцията и да се предпазите от влошаване на заболяването.

➔ **Поддържайте редовен контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Lamivudine Teva без консултация с лекаря.**

Колко да се приема

Обичайната доза Lamivudine Teva е една таблетка (100 mg ламивудин) веднъж дневно.

Ако имате проблеми с бъбреците, лекарят може да Ви предпише по-ниска доза. Има Lamivudine Teva под формата на перорален разтвор за тези хора, които имат нужда от по-ниска доза от обичайната или за хора, които не могат да приемат таблетки.

➔ **Говорете с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас.

Пациенти, които са заразени или може да се заразят и с ХИВ

Ако сте заразени или се заразите с ХИВ и не се провежда лечение с лекарства за тази инфекция, докато взимате ламивудин за лечение на инфекцията с хепатит В, вирусът ХИВ може да стане резистентен към някои лекарства срещу ХИВ и лечението срещу него да стане по-трудно.

Ламивудин може да се използва и за лечение на инфекция с ХИВ. Говорете с лекаря си, ако имате инфекция с ХИВ. Вашият лекар може да Ви лекува с друго лекарство, което съдържа по-висока доза ламивудин, обикновено 150 mg два пъти дневно, тъй като по-ниската доза (100 mg) ламивудин не е достатъчна за лечение на инфекцията с ХИВ. Ако се планира промяна на лечението Ви срещу ХИВ, първо обсъдете тази промяна с Вашия лекар.

➔ **Говорете с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас.

Гълтайте таблетката цяла, с вода. Lamivudine Teva може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lamivudine Teva

Ако случайно приемете прекалено висока доза Lamivudine Teva, уведомете Вашия лекар или фармацевт се свържете с най-близкия спешен център за съвет. Покажете им опаковката на Lamivudine Teva, ако е възможно.

Ако сте пропуснали да приемете Lamivudine Teva

Ако сте пропуснали да приемете някоя доза, приемете я веднага след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на Lamivudine Teva

Не трябва да спирате приема на Lamivudine Teva, без да сте се консултирали с Вашия лекар. Има риск от влошаване на Вашия хепатит (*вижте точка 2*). Когато спрете приема на Lamivudine Teva, Вашият лекар ще Ви проследява за най-малко четири месеца, за да провери за евентуални проблеми. Това означава взимане на кръвни проби, за да се провери евентуално повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да показва увреждане на черния дроб.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани често по време на клинични проучвания с ламивудин са умора, инфекции на дихателните пътища, болки в гърлото, главоболие, дискомфорт и болки в стомаха, гадене, повръщане и диария, покачване стойностите на чернодробните ензими и на ензими произвеждани в мускулите (*вижте по-долу*).

Алергична реакция

Алергичните реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти). Признаците включват:

- подуване на клепачите, лицето или устните
- затруднено преглъщане или дишане.

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите тези симптоми. Спрете приема на Lamivudine Teva.**

Нежелани реакции, за които се приема, че са предизвикани от Lamivudine Teva

Много чести нежелани реакции (такива могат да засегнат **повече от 1 на 10** пациенти), която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- покачване на нивото на някои чернодробни ензими (*трансаминази*), което може да е признак за възпаление или увреждане на черния дроб.

Чести нежелани реакции (такива могат да засегнат **до 1 на 10** пациенти) е:

- мускулно схващане и мускулни болки
- кожен обрив или уртикария, където и да е по тялото.

Честа нежелана реакция, която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- повишаване на нивата на ензим, произвеждан в мускулите (*креатин фосфокиназа*), което може да е признак за тъканно увреждане.

Много рядка нежелана реакция (може да засегне **до 1 на 10 000** пациенти) е:

- лактатна ацидоза (по-голямо количество млечна киселина в кръвта).

Други нежелани реакции

Други нежелани реакции са наблюдавани при много малък брой хора, но точната им честота не е известна.

- разпадане на мускулната тъкан
- влошаване на чернодробното заболяване след спиране приема на Lamivudine Teva или по време на лечението или по време на лечението, ако вирусът на хепатит В стане резистентен на Lamivudine Teva. Това може да бъде с неблагоприятен изход при някои хора.

Нежелана реакция, която може да се наблюдава в кръвните изследвания, е:

- понижаване на броя на клетките, които участват в кръвосъсирването (тромбоцитопения).

Ако получите някаква нежелана реакция

➔ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lamivudine Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката или картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте Lamivudine Teva, ако забележите каквато и да е промяна във външния вид на таблетката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lamivudine Teva

- Активното вещество: ламивудин. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат. Обвивка на таблетката: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, полисорбат 80, железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Lamivudine Teva и какво съдържа опаковката

Оранжева, двойно изпъкнала, с форма на капсула филмирана таблетка – гравирана с „L100“ от едната страна и гладка от другата.

Lamivudine Teva се предлага в алуминиеви блистери, съдържащи по 28, 30, 84 или 100 таблетки или опаковки от HDPE, съдържащи по 60 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swemsweg 5
2031GA Haarlem,
Нидерландия

Производител

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

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

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.