

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamivudine Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνης
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πορτοκαλί, σχήματος καψακίου, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο – χαραγμένο με το “L 100” στη μία πλευρά και απλό στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lamivudine Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια με ένδειξη ενεργού αναπαραγωγής του ιού, συνεχώς αυξημένα επίπεδα αλανινο αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού ηπατικής φλεγμονής και / ή ίνωση. Η έναρξη της θεραπείας με λαμβουδίνη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση εναλλακτικού αντικού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό αντίστασης, δεν είναι δυνατή ή κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Lamivudine Teva θα πρέπει να ξεκινάει από ένα γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Lamivudine Teva είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.

Διάρκεια αγωγής

Η ιδανική διάρκεια θεραπείας είναι άγνωστη.

- Σε ασθενείς με θετικό HbeAg, η αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) χωρίς κίρρωση, θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά την επιβεβαίωση της ορομετατροπής του HBeAg (εξαφάνιση του HBeAg και του HBV DNA και ανίχνευση HbeAb), για να περιοριστεί ο κίνδυνος ιολογικής υποτροπής, ή έως την ορομετατροπή του HbsAg αλλιώς υπάρχει απώλεια της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε καθυστερημένης ιολογικής υποτροπής.
- Σε ασθενείς με αρνητικό HBeAg ΧΗΒ (προπυρηνικά μεταλλαγμένο) χωρίς κίρρωση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή των HBs αλλιώς υπάρχει ένδειξη απώλειας της αποτελεσματικότητας. Με την παρατεταμένη θεραπεία, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για την επιβεβαίωση ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

- Σε ασθενείς με κίρρωση και σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος, η διακοπή της αγωγής δεν συνιστάται. (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση διακοπής της λαμιβουδίνης, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, για ένδειξη υποτροπιάζουσας ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αντοχή

Σε ασθενείς με ΧΗΒ με είτε θετικό HbeAg είτε αρνητικό HbeAg, η ανάπτυξη μετάλλαξης στη YMDD περιοχή (τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτάμη-ασπαρτάμη) του HBV μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση στη λαμιβουδίνη, η οποία φαίνεται από την αύξηση του HBV DNA και της ALT στα προ της θεραπείας επίπεδα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία λαμιβουδίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στη λαμιβουδίνη βάσει των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών εάν το HBV DNA ορού παραμένει ανιχνεύσιμο από τις 24 εβδομάδες θεραπείας και μετά (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί με τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμιβουδίνη ή με το συνδυασμό λαμιβουδίνη-ζιδοβουδίνη, η δόση της λαμιβουδίνης που συνταγογραφείται για τη λοίμωξη HIV (συνήθως 150 mg / δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια:

Οι συγκεντρώσεις της λαμιβουδίνης στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης. Επομένως η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min. Το Lamivudine Teva δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς που απαιτούν δόσεις μικρότερες των 100 mg.

Διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς που υφίστανται διαλείπουσα αιμοδιύλιση (μικρότερη ή ίση με 4ωρη αιμοδιύλιση, 2-3 φορές την εβδομάδα), δεικνύουν ότι μετά τη μείωση της δόσης εφόδου της λαμιβουδίνης, ώστε να γίνει διόρθωση της δόσης λόγω της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς, δεν απαιτούνται περαιτέρω δοσολογικές ρυθμίσεις, όσο ο ασθενής υφίσταται αιμοδιύλιση.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Από τα δεδομένα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, που αναμένουν μεταμόσχευση, προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική της λαμιβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, εκτός εάν συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμιβουδίνη, με εξαίρεση τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml / min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lamivudine Teva σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για την δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Lamivudine Teva μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση και σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση

Περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης (απουσία υποξαιμίας), ορισμένες φορές θανατηφόρες, συνήθως σχετιζόμενες με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων. Καθώς η λαμβουδίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα θα πρέπει να διακόπτεται όταν εμφανισθεί απότομη αύξηση των επιπέδων αμινοτρανσφεράσης, προοδευτική ηπατομεγαλία ή μεταβολική γαλακτική οξέωση αγνώστου αιτιολογίας. Καλοήθη δυσπεπτικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος, μπορεί να είναι ενδεικτικά ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Σοβαρές περιπτώσεις, ορισμένες φορές με θανατηφόρα έκβαση, σχετίστηκαν με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια/ηπατική στεάτωση, νεφρική ανεπάρκεια και υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού στον ορό. Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφούνται νουκλεοσιδικά ανάλογα σε οποιονδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (περιλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα C και λαμβάνουν άλφα ιντερφερόνη και ριμπιβιρίνη μπορεί να αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Παροξυσμοί ηπατίτιδας

Παροξυσμοί κατά τη θεραπεία

Αυθόρμητοι παροξυσμοί χρόνιας ηπατίτιδας B είναι σχετικά συχνοί και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις της ALT στον ορό. Μετά την έναρξη αντικής θεραπείας, τα επίπεδα ALT στον ορό, αυξάνονται σε ορισμένους ασθενείς, καθώς τα επίπεδα HBV DNA στον ορό ελαττώνονται. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις της ALT στον ορό, γενικά δεν συνοδεύτηκαν από αύξηση των συγκεντρώσεων χολερυθρίνης στον ορό ή σημεία ηπατικής αντιρρόπησης.

Σε περιπτώσεις μεγάλης διάρκειας αγωγής, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη υποτύπων του ιού της ηπατίτιδας B με μειωμένη ευαισθησία στην λαμβουδίνη (μετάλλαξη YMDD του HBV). Σε μερικούς ασθενείς η ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV μπορεί να οδηγήσει σε παροξυσμούς ηπατίτιδας, που κυρίως ανιχνεύεται με διακυμάνσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που έχουν μετάλλαξη YMDD του HBV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης ενός εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη με βάση τις θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παροξυσμοί μετά την διακοπή της θεραπείας

Έχει παρατηρηθεί οξύς παροξυσμός ηπατίτιδας σε ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα B και συνήθως ανιχνεύεται με αυξήσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA. Σε ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III με παρακολούθηση που δεν περιείχε δραστική ουσία, η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία (περισσότερο από 3 φορές από την αρχική τιμή) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη (21%) συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (8%). Ωστόσο, η αναλογία ασθενών οι οποίοι μετά τη θεραπεία παρουσίασαν αυξήσεις σχετιζόμενες με την χολερυθρίνη ήταν χαμηλή και παρόμοια και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. (βλ. Πίνακα 3 στην Παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη, η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία εμφανίστηκε μεταξύ 8 και 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο παρατηρήθηκαν ορισμένες θανατηφόρες περιπτώσεις. Εάν διακοπεί η χορήγηση του Lamivudine Teva οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, τόσο κλινικά όσο και με αξιολόγηση λειτουργικών παραμέτρων του

ήπατος στον ορό (επίπεδα ALT και χολερυθρίνης), για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών και ύστερα όπως ενδείκνυται από την κλινική εικόνα.

Μεταμοσχευθέντες ασθενείς είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού. Λόγω του οριακού επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας, στους ασθενείς αυτούς η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας με την διακοπή της λαμβουδίνης ή την μείωση της αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή, ακόμη και θανατηφόρο, απώλεια της λειτουργικής αντιρρόπησης. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για κλινικές, ιολογικές και ορολογικές παραμέτρους που συνδέονται με την ηπατίτιδα Β, για την ηπατική και νεφρική λειτουργία τους, και την αντιική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον κάθε μήνα) και σε περίπτωση που η θεραπεία διακοπεί για οποιοδήποτε λόγο, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι εργαστηριακές παράμετροι που θα πρέπει να εξετάζονται, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν (κατ'ελάχιστον), ALT του ορού, χολερυθρίνη, λευκοματίνη, άζωτο ουρίας στο αίμα, κρεατινίνη και την ιολογική κατάσταση (αντιγόνο/αντίσωμα του HBV και συγκεντρώσεις στον ορό του HBV DNA, όταν είναι δυνατόν). Οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζονται πιο συχνά όπως αρμόζει.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας με λαμβουδίνη, σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένδειξη επανεμφάνισης της ηπατίτιδας μετά τη θεραπευτική αγωγή.

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υπεργαλακταιμία, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές καθυστερημένης έναρξης (υπερτονία, σπασμός, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να είναι παροδικές ή μόνιμες. Κάθε παιδί που εκτίθεται ενδομήτρια σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, θα πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και εργαστηριακά και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως για πιθανή δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε περιπτώσεις που υπάρχουν σχετικά σημεία ή συμπτώματα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά (2 ετών και άνω) και εφήβους με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω περιορισμένων στοιχείων πάντως, η χορήγηση λαμβουδίνης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν ενδείκνυται επί του παρόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατίτιδα Δέλτα ή ηπατίτιδα C

Η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από ηπατίτιδα Delta ή ηπατίτιδα C δεν έχει τεκμηριωθεί και συνιστάται προσοχή.

Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα χρήσης της λαμβουδίνης σε HBeAg αρνητικούς (προ-πυρηνικά μεταλλαγμένους) ασθενείς και σε αυτούς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου. Η λαμβουδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Παρακολούθηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lamivudine Tena, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Τα επίπεδα ALT του ορού και τα επίπεδα του HBV DNA θα πρέπει να παρακολουθούνται με μεσοδιαστήματα 3 μηνών και σε ασθενείς θετικούς σε HBeAg θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε 6 μήνες.

Ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV

Για τη θεραπεία ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί από τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμβουδίνη ή με συνδυασμό λαμβουδίνη-ζιδοβουδίνη, η δόση της λαμβουδίνης που συνταγογραφείται για τη μόλυνση από τον ιό HIV (συνήθως 150 mg/δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παράλληλα μολυνθεί από τον HIV αλλά οι οποίοι προς το παρόν δεν χρειάζονται αντιρετροϊκή αγωγή, κατά την διάρκεια της λήψης αποκλειστικά λαμβουδίνης για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β υπάρχει κίνδυνος μεταλλάξεων του HIV.

Μετάδοση της ηπατίτιδας Β

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β από τη μητέρα στο έμβryo, σε εγκύους μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με λαμβουδίνη. Θα πρέπει να ακολουθηθούν οι συνήθειες συνιστώμενες διαδικασίες για την ανοσοποίηση των βρεφών στον ιό της ηπατίτιδας Β.

Θα πρέπει να υποδειχθεί στους ασθενείς, ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β σε άλλους και γι' αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Lamivudine Teva δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και της περιορισμένης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της σχεδόν πλήρους νεφρικής απομάκρυνσης της αναλλοίωτης ουσίας.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με ενεργό οργανική κατιονική απέκκριση. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική απέκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με το μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Τα φάρμακα τα οποία απεκκρίνονται κυρίως μέσω ενεργού οργανικής ανιονικής οδού, ή μέσω πειραματικής διήθησης, δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμβουδίνη.

Η χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg αύξησε την έκθεση στη λαμβουδίνη κατά 40 %. Η λαμβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας της λαμβουδίνης.

Μία μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις ανώτατες συγκεντρώσεις (C_{max}) της ζιδοβουδίνης στον ορό (28 %), όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, εν τούτοις η ολική έκθεση (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Η λαμβουδίνη δεν αλληλεπιδρά φαρμακοκινητικά με την α-ιντερφερόνη όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη ταυτόχρονα με τα κοινώς χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ κυκλοσπορίνη Α). Εν τούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες δοκιμές αλληλεπίδρασης.

Εμτρισιταβίνη

Λόγω ομοιοτήτων, το Lamivudine Teva δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η εμτρισιταβίνη. Επιπλέον, το Lamivudine Teva δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλαδριβίνη

In vitro η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού τους σε κλινικό περιβάλλον. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σορβιτόλη

Η συγχωρήγηση διαλύματος σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) με μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg (ημερήσια δόση ενηλίκων για τον HIV) οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις κατά 14%, 32% και 36% στην έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC_{∞}) και 28%, 52% και 55% στη C_{max} της λαμβουδίνης σε ενήλικες. Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η μακροχρόνια συγχωρήγηση του Lamivudine Teva με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυ-αλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HBV όταν η χρόνια συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 εκβάσεις έκθεσης) υποδεικνύει απουσία εμβρυοτοξικών συγγενών ανωμαλιών. Το Lamivudine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Σε ασθενείς που χορηγείται λαμβουδίνη και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

Θηλασμός

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρας/παιδιού που έλαβαν θεραπεία για HIV, οι συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο πλάσμα θηλάζοντων βρεφών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία για HIV είναι πολύ χαμηλές (λιγότερο από 4% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας), και σταδιακά μειώθηκαν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα βρέφη έφθασαν στην ηλικία των 24 εβδομάδων. Η συνολική ποσότητα λαμβουδίνης που λαμβάνεται από ένα θηλάζον βρέφος είναι πολύ χαμηλή και επομένως πιθανόν οδηγεί σε έκθεση που προκαλεί υποβέλτιστη αντιϊκή δράση. Η ηπατίτιδα Β της μητέρας δεν αποτελεί αντένδειξη για θηλασμό εάν το νεογνό έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς για πρόληψη ηπατίτιδας Β κατά την γέννησή του, και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο μητρικό γάλα οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη. Επομένως, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο θηλασμού σε μητέρες που έλαβαν λαμβουδίνη για HBV, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Όπου υπάρχει μετάδοση του HBV από τη μητέρα παρά την επαρκή προφύλαξη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του θηλασμού για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στο νεογνό ανθεκτικών στη λαμβουδίνη μεταλλάξεων.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων:

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει in vitro και in vivo ότι προκαλούν

ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμβουδίνη έχουν αναφερθεί αδιαθεσία και κόπωση. Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της λαμβουδίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων (με εξαίρεση τις αυξήσεις της ALT και CPK, βλέπε παρακάτω) ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών που έλαβαν placebo και λαμβουδίνη). Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κακουχία και κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό και τις αμυγδαλές, κεφαλαλγία, κοιλιακή δυσφορία και άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας περιλαμβάνουν μόνο αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι είναι τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με την λαμβουδίνη. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι κατηγορίες συχνότητας που αποδόθηκαν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βασίζονται κυρίως στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν συνολικά 1.171 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν λαμβουδίνη σε δόση 100 mg.

Διαταραχές του αίμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αγειοσίδημα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές	Αυξήσεις της ALT (βλ. παράγραφο 4.4)
Παροξυσμοί της ηπατίτιδας, που ανιχνεύονται κυρίως με αύξηση της ALT στον ορό, έχουν αναφερθεί 'κατά τη θεραπεία' και μετά από διακοπή της λαμβουδίνης. Οι περισσότερες καταστάσεις περιορίστηκαν από μόνες τους, ωστόσο πολύ σπανίως έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αυξήσεις της CPK
Συχνές	Μυικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν μυαλγία και κράμπες*
Μη γνωστές	Ραβδομύλυση

* Σε μελέτες Φάσης III η συχνότητα που παρατηρήθηκε στην θεραπευτική ομάδα της λαμβουδίνης, δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών, δεν διαπιστώθηκαν νέα

προβλήματα ασφάλειας σε σχέση με τους ενήλικες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, έχουν αναφερθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας και περιφερικής νεφροπάθειας (ή παραισθησίας). Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν placebo και εκείνων που έλαβαν λαμβουδίνη.

Περιστατικά γαλακτικής οξέωσης, μερικές φορές θανατηφόρα συνήθως συνοδευόμενα από σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση θεραπείας συνδυασμού νουκλεοσιδικών αναλόγων σε ασθενείς με HIV. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη για ηπατίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα, δεν είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Για περιπτώσεις υπερβολικής λήψης στους ανθρώπους τα υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα. Θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί και οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερβολική λήψη της λαμβουδίνης.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρόλο ότι δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία - Αντικά για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης,, Κωδικός ATC: J05AF05.

Η λαμβουδίνη είναι ένας αντιικός παράγοντας εξαιρετικά δραστικός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, σε όλες τις κυτταρικές σειρές που μελετήθηκαν καθώς και σε μολυνθέντα πειραματόζωα.

Η λαμβουδίνη μεταβολίζεται και στα μολυνθέντα και στα υγιή κύτταρα προς το τριφωσφορικό (TP) παράγωγο, το οποίο είναι η δραστική μορφή της μητρικής ένωσης. Ο χρόνος ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής του τριφωσφορικού παραγώγου στα ηπατοκύτταρα είναι 17-19 ώρες in vitro. Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δρα ως υπόστρωμα για την ιική πολυμεράση του HBV.

Ο σχηματισμός επιπροσθέτου ιικού DNA, αναστέλλεται με ενσωμάτωση του τριφωσφορικού παραγώγου της λαμβουδίνης, στην αλυσίδα και επακολουθεί τερματισμός της αλυσίδα. Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δεν παρεμβαίνει στο φυσιολογικό κυτταρικό δεοξυνουκλεϊνικό μεταβολισμό. Επίσης είναι μόνο ασθενής αναστολέας της άλφα και βήτα πολυμεράσης του DNA των θηλαστικών. Επιπροσθέτως, το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης έχει μικρή επίδραση στο περιεχόμενο του DNA των κυττάρων των θηλαστικών.

Σε μελέτες σχετιζόμενες με πιθανές δράσεις του φαρμάκου στη μιτοχονδριακή δομή, στο περιεχόμενο του DNA και στη λειτουργία του, η λαμβουδίνη δεν είχε αξιόλογες τοξικές επιδράσεις. Η λαμβουδίνη έχει πολύ χαμηλό δυναμικό μείωσης του περιεχομένου του μιτοχονδριακού DNA, επίσης δεν ενσωματώνεται μόνιμα στο μιτοχονδριακό DNA και δεν δρα ως αναστολέας της γάμα πολυμεράσης του μιτοχονδριακού DNA.

Κλινική εμπειρία

Εμπειρία σε ασθενείς με ΧΗΒ και θετικό ΗΒεΑg και αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια

Σύμφωνα με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αγωγή 1 έτους με λαμβουδίνη περιόρισε σημαντικά τον ρυθμό αντιγραφής του HBV DNA {34-57 % των ασθενών ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης της δοκιμασίας (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1,6 pg/ml)}, ομαλοποίησε τα επίπεδα της ALT (40-72 % των ασθενών), οδήγησε σε ορομετατροπή ως προς το ΗΒεΑg (απώλεια του ΗΒεΑg και ανίχνευση ΗbeAb με απώλεια HBV DNA [με συμβατική δοκιμασία], 16-18 % των ασθενών βελτίωσε την ιστολογική εικόνα (38-52 % των ασθενών είχαν ≥ 2 βαθμούς μείωση του Δείκτη Ιστολογικής Δραστηριότητας [ΔΙΔ] Knodell)) και επιβράδυνε την εξέλιξη σε ίνωση (σε 3-17 % των ασθενών) και την εξέλιξη σε κίρρωση.

Η συνεχιζόμενη θεραπεία με λαμβουδίνη για άλλα 2 χρόνια σε ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιτύχουν συγκεντρώσεις ΗbeAg στον ορό στις αρχικές ελεγχόμενες μελέτες ενός έτους είχε σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω βελτίωση στην υπερνίκηση της ίνωσης. Σε ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 41/82 (50 %) των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση στη φλεγμονή του ήπατος και 40/56 (71 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV παρουσίασαν βελτίωση. Βελτίωση της γεφυροποιού της ίνωσης εμφανίστηκε σε 19/30 (63 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και σε 22/44 (50 %) των ασθενών με τη μετάλλαξη. Πέντε τοις εκατό (3/56) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και 13 % (11/82) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD παρουσίασαν επιδείνωση της ηπατικής φλεγμονής σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Εξέλιξη σε κίρρωση εμφανίστηκε σε 4/68 (6 %) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD, ενώ κανένας ασθενής χωρίς τη μετάλλαξη δεν παρουσίασε κίρρωση.

Σε μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε Ασιάτες ασθενείς (NUCB3018) το ποσοστό ορομετατροπής του ΗΒεΑg και το ποσοστό επανόδου της ALT στο φυσιολογικό στο τέλος της περιόδου θεραπείας 5 ετών ήταν 48 % (28/58) και 47 % (15/32) αντίστοιχα. Η ορομετατροπή του ΗΒεΑg αυξήθηκε στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ALT, 77 % (20/26) των ασθενών με επίπεδα ALT πριν τη θεραπεία > x ULN παρουσίασαν ορομετατροπή. Στο τέλος των 5 ετών, όλοι οι ασθενείς είχαν επίπεδα HBV DNA που δεν ήταν ανιχνεύσιμα ή ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα πριν τη θεραπεία.

Περισσότερα αποτελέσματα από τη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 1 με βάση την κατάσταση της μετάλλαξης YMDD.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα δραστηριότητας 5 ετών με βάση την κατάσταση του YMDD (Ασιατική Μελέτη) NUCB3018

Κατάσταση μετάλλαξης YMDD του HBV	Συμμετέχοντες, % (αρ.)	
	YMDD ¹	Μη-YMDD ¹
<u>Ορομετατροπή ΗΒεΑg</u>		
- Όλοι οι ασθενείς	38 (15/40)	72 (13/18)
- Αρχική ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Αρχική ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA</u>		
- Αρχική ³	5(2/40)	6(1/18)

- Εβδομάδα 260 ⁴ αρνητικό	8 (2/25)	0
θετικό < αρχική	92 (23/25)	100 (4/4)
θετικό > αρχική	0	0
<u>Επάνοδος ALT σε φυσιολογικό επίπεδο</u>		
- Αρχική φυσιολογικό	28 (11/40)	33 (6/18)
πάνω από το φυσιολογικό	73 (29/40)	67 (12/18)
- Εβδομάδα 260 φυσιολογικό	46 (13/28)	50 (2/4)
πάνω από το φυσιολογικό <αρχική	21 (6/28)	0
πάνω από το φυσιολογικό > αρχική	32 (9/28)	50 (2/4)

1. Οι ασθενείς που ορίστηκαν στη μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με > 5 % μετάλλαξη YMDD του HBV σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών. Οι ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως μη έχοντες τη μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με > 95 % φυσικό τύπο HBV σε όλες τις ετήσιες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών της μελέτης.
2. Ανώτατο φυσιολογικό όριο
3. Διάλυμα Abbott Genostics της δοκιμασίας υβριδισμού (LLOD < 1,6 pg/ml)
4. Δοκιμασία Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Συγκριτικά στοιχεία σύμφωνα με τη κατάσταση του YMDD ήταν επίσης διαθέσιμα για ιστολογική αξιολόγηση αλλά μόνο μέχρι τρία χρόνια. Από τους ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 18/39 (46 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 9/39 (23 %) παρουσίασαν επιδείνωση. Από τους ασθενείς που δεν είχαν τη μετάλλαξη, 20/27 (74 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 2/27 (7 %) παρουσίασαν επιδείνωση.

Μετά την ορομετατροπή του HBeAg η ορολογική ανταπόκριση και η κλινική ύφεση διατηρούνται γενικά μετά τη διακοπή της λαμβουδίνης. Ωστόσο μπορεί να εμφανισθούν υποτροπές μετά την ορομετατροπή. Σε μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ορομετατροπή και διέκοψαν τη λαμβουδίνη, παρατηρήθηκε όψιμη ιολογική υποτροπή στο 39 % αυτών των ατόμων. Επομένως μετά την ορομετατροπή του HBeAg οι ασθενείς πρέπει περιοδικά να παρακολουθούνται για την διατήρηση της ορολογικής και κλινικής ανταπόκρισης. Σε ασθενείς που δεν διατηρούν παρατεταμένη ορολογική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της θεραπείας είτε με λαμβουδίνη ή με εναλλακτικό αντιϊκό παράγοντα για την συνέχιση του κλινικού ελέγχου του HBV.

Σε ασθενείς που παρακολούθηθηκαν έως 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας στον ένα χρόνο, οι αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που είχαν λάβει λαμβουδίνη από ότι σε ασθενείς που είχαν λάβει placebo. Σύγκριση των μετά τη θεραπεία αυξήσεων της ALT μεταξύ των εβδομάδων 52 και 68 σε ασθενείς που διέκοψαν τη λαμβουδίνη την 52η εβδομάδα και ασθενών που στις ίδιες μελέτες έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια της αγωγής φαίνεται στον πίνακα 2. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αύξηση της ALT μετά τη θεραπεία σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ήταν χαμηλό και παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη ή placebo.

Πίνακας 2: Αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία σε 2 μελέτες ελεγχόμενες με placebo σε Ενήλικες

Μη φυσιολογική τιμή	Ασθενείς με αυξήσεις της ALT/ Ασθενείς με παρατηρήσεις*	
	Λαμβουδίνη	Placebo
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x αρχική τιμή [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και απόλυτη ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και χολερυθρίνη > 2 x ULN και ≥ 2 x αρχική τιμή	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Κάθε ασθενής μπορεί να αντιπροσωπεύεται σε μία ή περισσότερες κατηγορίες.

[†] Συγκριτικά με τοξικότητα 3ου βαθμού σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του WHO. ULN = Ανώτερο φυσιολογικό όριο (Upper limit of normal).

Εμπειρία σε ασθενείς με ΧΗΒ και αρνητικό HbeAg:

Τα αρχικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δραστηριότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με ΧΗΒ και αρνητικό HbeAg είναι ίδια με τους ασθενείς με ΧΗΒ και θετικό HbeAg, με 71 % των ασθενών να παρουσιάζει καταστολή του HBV DNA κάτω από το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας, 67 % επάνοδο της ALT στο φυσιολογικό και 38 % με βελτίωση του HAI μετά από ένα έτος θεραπείας. Όταν διακόπηκε η λαμβουδίνη, η πλειοψηφία των ασθενών, η πλειοψηφία των ασθενών (70 %) παρουσίασαν επανεμφάνιση του αναδιπλασιασμού του ιού. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε ασθενείς HbeAg αρνητικούς (NUCAB3017) που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας στη μελέτη αυτή, επάνοδος της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA εμφανίστηκε σε 30/69 (43 %) και 32/68 (47 %) των ασθενών αντίστοιχα και βελτίωση της βαθμολογίας νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας σε 18/49 (37 %) των ασθενών. Από τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV, 14/22 (64 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 1/22 (5 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη, 4/26 (15 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 8/26 (31 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Κανένας ασθενής από τις δύο ομάδες δεν παρουσίασε εξέλιξη σε κίρρωση.

Συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης YMDD του HBV και επίπτωση στην ανταπόκριση στη θεραπεία:

Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε επιλογή μετάλλαξης YMDD του HBV σε περίπου 24 % των ασθενών μετά από ένα έτος θεραπείας, που αυξάνονται σε 69 % μετά από 5 έτη θεραπείας. Η ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία σε μερικούς ασθενείς, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα HBV DNA και την αύξηση της ALT από τα προηγούμενα επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την εξέλιξη των σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής νόσου και/ή την επιδείνωση των ευρημάτων ηπατικής νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας. Δεδομένου του κινδύνου μετάλλαξης YMDD του HBV, η διατήρηση της μονοθεραπείας με λαμβουδίνη δεν είναι κατάλληλη σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό στις ή πέραν των 24 εβδομάδων θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία αναδρομική μελέτη για τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με την απότομη αύξηση του HBV DNA, 159 Ασιάτες ασθενείς HBeAg θετικοί, έλαβαν λαμβουδίνη και παρακολούθηθηκαν για μία μέση περίοδο 30 μηνών περίπου. Οι ασθενείς με επίπεδα HBV DNA μεγαλύτερα από 200 αντίγραφα/mL στους 6 μήνες (24 εβδομάδες) θεραπείας με λαμβουδίνη είχαν 60% πιθανότητα να αναπτύξουν μετάλλαξη YMDD συγκριτικά με 8% εκείνων με επίπεδα HBV DNA μικρότερα από 200 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες θεραπείας με λαμβουδίνη. Οι κίνδυνοι ανάπτυξης μετάλλαξης YMDD ήταν 63% έναντι 13% στα 1000 αντίγραφα/ml (NUCB3009 και NUCB3018).

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο:

Δοκιμές ελεγχόμενες ως προς placebo θεωρήθηκαν ακατάλληλες για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και δεν έχουν διεξαχθεί. Σε μη ελεγχόμενες δοκιμές, στα πλαίσια των οποίων

χορηγήθηκε λαμβουδίνη πριν και κατά την διάρκεια μεταμόσχευσης, διαπιστώθηκε αποτελεσματική ελάττωση των επιπέδων του HBV DNA και ομαλοποίηση της ALT. Η παράταση της αγωγής με λαμβουδίνη μετά την μεταμόσχευση οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας επαναμόλυνσης του μοσχεύματος από τον HBV, αυξημένη συχνότητα εξαφάνισης του HBsAg και ετήσια επιβίωση της τάξεως του 76-100 %.

Όπως αναμένεται λόγω της συνύπαρξης ανοσοκαταστολής, η συχνότητα εμφάνισης μεταλλαγμένων στελεχών του ιού τύπου YMDD μετά από θεραπεία 52 εβδομάδων ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (36 %-64 %), συγκριτικά προς ανοσοεπαρκείς ασθενείς με XHB B (14 %-32 %).

Εμπειρία σε ασθενείς με XHB με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση:

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με placebo σε 651 ασθενείς με κλινικά αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα B και ιστολογικά επιβεβαιωμένη ίνωση ή κίρρωση, η θεραπεία με λαμβουδίνη (μέσης διάρκειας 32 μηνών) μείωσε σημαντικά το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου (34/436, 7,8 % για τη λαμβουδίνη έναντι 38/215, 17,7 % για το placebo, $p=0,001$), γεγονός που καταδείχθηκε από μία σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με αυξημένη βαθμολογία Child-Pugh (15/436, 3,4 % έναντι 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). Το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν υψηλότερο για τα άτομα με ανιχνεύσιμο DNA της μετάλλαξης YMDD του HBV (23/209, 11 %) σε σύγκριση με αυτούς με μη ανιχνεύσιμο της μετάλλαξης YMDD του HBV (11/221, 5 %). Ωστόσο, η εξέλιξη της νόσου στα YMDD άτομα στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν χαμηλότερη από την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα του placebo (23/209, 11 % έναντι 38/214, 18 % αντίστοιχα). Επιβεβαιωμένη HbeAg ορομετατροπή εμφανίστηκε σε 47 % (118/252) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη και 93 % (320/345) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη έγιναν αρνητικοί ως προς το HBV DNA (VERSANT [έκδοση 1], bDNA δοκιμασία, LLOD < 0,7 MEq/ml) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εμπειρία σε παιδιά και εφήβους:

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους με αντιρροπούμενη XHB σε μία μελέτη ελεγχόμενη με placebo με 286 ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Ο πληθυσμός αυτός πρωταρχικά αποτελείτο από παιδιά με ελάσσονα ηπατίτιδα. Η δόση 3 mg/kg μία φορά την ημέρα (μέχρι μέγιστη δόση 100 mg ημερησίως) χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά 2 έως 11 ετών και η δόση 100 mg μία φορά την ημέρα σε εφήβους 12 ετών και άνω. Η δόση αυτή χρειάζεται περαιτέρω επαλήθευση. Η διαφορά στους ρυθμούς ορομετατροπής του HbeAg (απώλεια HBeAg και HBV DNA με ανίχνευση HBeAb) μεταξύ placebo και λαμβουδίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτό τον πληθυσμό (οι ρυθμοί μετά ένα χρόνο ήταν 13 % (12/95) για το placebo έναντι 22 % (42/191) για τη λαμβουδίνη, $p=0,057$). Η συχνότητα της εμφάνισης μετάλλαξης YMDD του HBV ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες, κυμαινόμενη από 19 % την εβδομάδα 52 μέχρι 45 % σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συνεχώς για 24 μήνες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λαμβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης από το στόμα στους ενήλικες κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 80 και 85 %. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}) είναι περίπου μία ώρα. Σε θεραπευτική δόση π.χ. 100 mg μία φορά ημερησίως, η ανώτατη συγκέντρωση στον ορό C_{max} κυμαίνεται από 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ και η συγκέντρωση ουδού είναι 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Η σύγχρονη χορήγηση της λαμβουδίνης με τροφή είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση του t_{max} και τη μείωση του C_{max} (μειώθηκε κατά 47 %). Εν τούτοις, η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (η οποία βασίζεται στην αμετάβλητη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-AUC) δεν επηρεάστηκε, συνεπώς το Lamivudine Teva μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1,3 l/kg. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και παρουσιάζει χαμηλή δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος τη λευκοματίνη. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης λαμβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/συγκέντρωση λαμβουδίνης στον ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 0,12.

Βιομετατασηματισμός

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη με νεφρική κάθαρση. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της μεταβολικής ουσίας με τη λαμβουδίνη, είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10 %) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Αποβολή

Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,3 l/h/kg. Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι 5-7 ώρες. Η πλειονότητα της λαμβουδίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργού απέκκρισης (οργανικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς). Η νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 70 % της αποβολής της λαμβουδίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποδεικνύουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Είναι απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται από την ηπατική ανεπάρκεια. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση ήπατος, έδειξαν ότι η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης, εκτός αν συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δείχνει ότι η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη, εκτός αν οι ασθενείς έχουν κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Στα επίπεδα των υψηλότερων δόσεων, παρατηρήθηκαν μικρές επιδράσεις σε δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, με ταυτόχρονες περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μία μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ουδετεροπενία. Τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν συχνά κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos σε βακτηριδιακές δοκιμές, αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, έδειξε δραστηριότητα σε μία *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονιδιοτοξική σε δόσεις που έδωσαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα γύρω στις 60-70 φορές υψηλότερες από τα προβλεπόμενα κλινικά επίπεδα στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιόγonos δράση της λαμβουδίνης δεν επιβεβαιώνεται με *in vivo* δοκιμές, το συμπέρασμα είναι ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονιδιοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Από μελέτες επί της αναπαραγωγής σε ζώα δεν προέκυψαν ενδείξεις τερατογένεσης ή επίδρασης στην γονιμότητα για αρσενικά ή θηλυκά ζώα. Η λαμβουδίνη επάγει πρόωμη θνησιμότητα του εμβρύου όταν χορηγείται σε έγκυα κουνέλια σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο, αλλά όχι σε αρουραίους ακόμα και σε πολύ υψηλές συστηματικές εκθέσεις.

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης με λαμβουδίνη σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Αμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη 3cP

Υπρομελλόζη 6cP

Τιτανίου διοξείδιο

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες:

Λευκές αδιαφανείς κυψέλες από PVC/PVdC-Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας των 28, 30, 84 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Περιέκτες:

Λευκοί αδιαφανείς περιέκτες από HDPE με λευκό αδιαφανές βιδωτό πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυαιθυλένιο με εσωτερική σφράγιση.

Μέγεθος συσκευασίας των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις

κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/566/001 – 28 Δισκία
EU/1/09/566/002 – 30 Δισκία
EU/1/09/566/003 – 84 Δισκία
EU/1/09/566/004 – 100 Δισκία
EU/1/09/566/005 – 60 Δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Οκτωβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Σεπτεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamivudine Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κυψέλες:

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lamivudine Teva 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Στοιχειώδης συσκευασία (φύλλο κυψέλης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamivudine Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λαμβουδίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Περιέκτης δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamivudine Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Περιέκτης δισκίων:
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/566/005 – 60 Δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εξωτερική συσκευασία (κουτί):
Lamivudine Teva 100 mg

Στοιχειώδης συσκευασία (επισήμανση φιάλης):
Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται εξωτερική συσκευασία
Lamivudine Teva 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Εξωτερική συσκευασία (κουτί):
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

Στοιχειώδης συσκευασία (επισήμανση φιάλης):
Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται εξωτερική συσκευασία
<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Εξωτερική συσκευασία (κουτί):
PC:
SN:

NN:

Στοιχειώδης συσκευασία (επισήμανση φιάλης):

Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται εξωτερική συσκευασία

<PC:

SN:

NN:>

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lamivudine Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λαμιβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lamivudine Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lamivudine Teva
3. Πώς να πάρετε το Lamivudine Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lamivudine Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lamivudine Teva και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Lamivudine Teva είναι η λαμιβουδίνη.

Το Lamivudine Teva χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μακροχρόνιας (χρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ενήλικες.

Το Lamivudine Teva είναι ένα αντι-ικό φάρμακο που καταστέλλει τον ιό της ηπατίτιδας Β και ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Η ηπατίτιδα Β είναι ένας ιός που μολύνει το ήπαρ, προκαλεί μακροχρόνια (χρόνια) λοίμωξη και μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Lamivudine Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν βλάβη στο ήπαρ αλλά αυτό λειτουργεί ακόμα φυσιολογικά (*αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια*).

Η θεραπεία με το Lamivudine Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό σας. Αυτή η μείωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βλάβης στο ήπαρ και βελτίωση της λειτουργίας του ήπατός σας. Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Lamivudine Teva. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lamivudine Teva

Μην πάρετε το Lamivudine Teva

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λαμιβουδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (*αναφέρονται στην παράγραφο 6*).

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Lamivudine Teva ή άλλα παρόμοια φάρμακα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν είχατε ποτέ κάποιο άλλο τύπο **ηπατικής νόσου**, όπως η ηπατίτιδα C
 - εάν είστε πολύ **υπέρβαροι** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας. **Βλ. Παράγραφο 4** για περισσότερες πληροφορίες για τους κινδύνους.

Μη διακόψετε τη λήψη του Lamivudine Teva χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, διότι υπάρχει κίνδυνος η ηπατίτιδά σας να επιδεινωθεί. Όταν διακόψετε τη λήψη του Lamivudine Teva, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας ελέγχει για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη. Βλέπε παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες για το πώς να πάρετε το Lamivudine Teva.

Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη με ηπατίτιδα B εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Lamivudine Teva.

➔ Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κατά της ηπατίτιδας B» στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.

Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη με ηπατίτιδα B μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (για παράδειγμα, με κοινή χρήση βελόνων). Το Lamivudine Teva δεν θα σταματήσει τη μετάδοση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B σε άλλους ανθρώπους. Για να προστατεύσετε τους άλλους από τη λοίμωξη με ηπατίτιδα B:

- **Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό** κατά τη στοματική ή τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή.
- **Μη διακινδυνεύετε τη μεταφορά αίματος** – για παράδειγμα, μη μοιράζεστε τις ίδιες βελόνες.

Άλλα φάρμακα και Lamivudine Teva

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Lamivudine Teva.

Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Lamivudine Teva:

- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλιτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.
- άλλα φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV (μερικές φορές ονομάζεται ιός του AIDS)
- εμτρισταβίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV ή ηπατίτιδα B)
- κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Lamivudine Teva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Μη διακόψετε τη λήψη του Lamivudine Teva χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Θηλασμός

Το Lamivudine Teva μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ή αν σκέπτεστε να θηλάσετε:

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** πριν λάβετε το Lamivudine Teva.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Lamivudine Teva μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

➔ Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

3. Πως να πάρετε το Lamivudine Teva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας

Το Lamivudine Teva βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να ελέγχετε τη λοίμωξή σας και να εμποδίσετε την επιδείνωση της ασθένειάς σας.

➔ **Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Lamivudine Teva** χωρίς τη σύσταση του.

Τι δόση πρέπει να πάρετε

Η συνήθης δόση του Lamivudine Teva είναι ένα δισκίο (100 mg λαμβουδίνης) μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας. Διατίθεται στοματικό διάλυμα λαμβουδίνης για άτομα που χρειάζονται χαμηλότερη δόση από τη συνηθισμένη, ή που δεν μπορούν να πάρουν δισκία.

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει στην περίπτωσή σας.

Αν ήδη λαμβάνετε κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει λαμβουδίνη για λοίμωξη από τον ιό HIV, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί την υψηλότερη δόση, (συνήθως 150 mg δις ημερησίως) διότι η δόση λαμβουδίνης στο Lamivudine Teva (100 mg) δεν είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Αν σχεδιάζετε να αλλάξετε τη θεραπεία σας για HIV, συζητήστε το πρώτα με το γιατρό σας.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Το Lamivudine Teva μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lamivudine Teva από την κανονική

Αν τυχαία πάρετε μεγάλη ποσότητα Lamivudine Teva είναι απίθανο να σας δημιουργήσει οποιαδήποτε σοβαρά προβλήματα. Αν πάρετε τυχαία μεγάλη ποσότητα, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο για τις πρώτες βοήθειες και άλλες συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lamivudine Teva

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία σας όπως προηγουμένως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Lamivudine Teva

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Lamivudine Teva χωρίς να ρωτήσετε το γιατρό σας. Υπάρχει πιθανότητα επιδείνωσης της ηπατίτιδας σας (βλ. παράγραφο 2). Όταν διακόψετε τη λήψη του Lamivudine Teva, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω για το Lamivudine Teva, μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β.

- ➔ Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες στην παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας για ηπατίτιδα Β».

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές με λαμβουδίνη ήταν κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό, κεφαλαλγία, δυσφορία και άλγος στομάχου, ναυτία, έμετος και διάρροια, μερικές φορές αύξηση των ηπατικών ενζύμων και των ενζύμων που παράγονται στους μυς (βλέπε παρακάτω).

Αλλεργική αντίδραση

Αυτές είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία περιλαμβάνουν:

- οίδημα στα βλέφαρα, το πρόσωπο ή τα χείλη.
- δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Διακόψτε τη λήψη του Lamivudine Teva.**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιστεύεται ότι προκαλούνται από το Lamivudine Teva:

Μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος:

- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (*τρανσαμινάσες*), που μπορεί να αποτελεί ένδειξη φλεγμονής ή βλάβης στο ήπαρ.

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι:

- κράμπες και μυϊκοί πόνοι
- εξάνθημα ή κνίδωση οπουδήποτε στο σώμα.

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- ➔ αύξηση των επιπέδων ενός ενζύμου στους μύες (*φωσφοκινάση της κρεατίνης*) που μπορεί να είναι ένδειξη ότι ο σωματικός ιστός έχει υποστεί βλάβη.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, αλλά η ακριβής τους συχνότητα είναι άγνωστη

- διάσπαση του μυϊκού ιστού
- επιδείνωση της ηπατικής νόσου μετά τη διακοπή του Lamivudine Teva ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν ο ιός της ηπατίτιδας Β γίνει ανθεκτικός στο Lamivudine Teva. Αυτή μπορεί να είναι θανατηφόρος για μερικά άτομα.
- γαλακτική οξέωση (βλ. επόμενη παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κατά της ηπατίτιδας Β»)

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*).

Εάν παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

➔ **Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κατά της Ηπατίτιδας Β

Το Lamivudine Teva και τα σχετικά φάρμακα (NRTI) μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά της ηπατίτιδας Β.

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί σπάνια, αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια

Ορισμένα άτομα που παίρνουν Lamivudine Teva, ή άλλα φάρμακα όπως αυτό (NRTI), αναπτύσσουν μία πάθηση που ονομάζεται γαλακτική οξέωση μαζί με διογκωμένο ήπαρ.

Η γαλακτική οξέωση προκαλείται από συσσώρευση γαλακτικού οξέος στον οργανισμό. Είναι σπάνια. Εάν παρουσιαστεί, συνήθως αναπτύσσεται μετά από μερικούς μήνες θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, προκαλώντας ανεπάρκεια των εσωτερικών οργάνων.

Γαλακτική οξέωση είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε άτομα που έχουν ηπατική νόσο ή σε παχύσαρκα (πολύ υπέρβαρα) άτομα, ειδικά σε γυναίκες.

Τα σημεία της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν:

- **βαθιά, ταχεία, δύσκολη αναπνοή**
- **υπνηλία**
- **μούδιασμα ή αδυναμία στα άκρα**
- **τάση προς έμετο (ναυτία), έμετος**
- **στομαχικός πόνος**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία γαλακτικής οξέωσης. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που παρατίθενται παραπάνω ή τυχόν άλλα συμπτώματα που σας ανησυχούν:

➔ **Επισκεφθείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lamivudine Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη ή στο κουτί και τη συσκευασία κυψέλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Να μη χρησιμοποιείτε το Lamivudine Teva εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση

του δισκίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lamivudine Teva

- Η δραστική ουσία είναι η λαμβουδίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg Λαμβουδίνης
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας του δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, μαγνήσιο στεατικό. Επικάλυψη του δισκίου: Υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, πολυσορβικό 80, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Lamivudine Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Πορτοκαλί, σχήματος καψακίου, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο – χαραγμένο με το “L 100” στη μία πλευρά και απλό στην άλλη

Το Lamivudine Teva διατίθεται σε κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 28, 30, 84 ή 100 δισκία ή σε περιέκτες από HDPE που περιέχουν 60 δισκία.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Παρασκευαστής

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.

31-546 Kraków
Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Τέλ: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/ Deutschland
Тέλ: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filial
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43(0)1 970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Finnland

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 (0) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.