

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamivudine Teva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lamivudiini.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Oranž, kapslikujuline, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "L 100" ja mille teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lamivudine Teva on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellel esineb:

- kompenseeritud maksahaigus koos aktiivse viiruse replikatsiooninähtudega, püsivalt kõrgenenud seerumialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja aktiivsele maksapõletikule ja/või fibroosile viitav histoloogiline leid. Lamivudiinravi alustamist tuleb kaaluda vaid juhul, kui kõrgema geneetilise resistentsusbarjääriga alternatiivse viirusevastase ravimi kasutamine ei ole võimalik või sobiv (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lamivudine Teva'ga peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Lamivudine Teva soovitatav annus on 100 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus

Ravi optimaalne kestus on teadmata.

- HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) kinnitamist, et vähendada viroloogilise ravivastuse kadumise riski, või kuni HBsAg serokonversioonini või toime kadumiseni (vt lõik 4.4). Seerumi ALAT ja HBV DNA taset tuleb jälgida regulaarselt pärast ravi katkestamist, et avastada võimalik hiline viroloogilise ravivastuse kadumine.
- HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga (*pre-core* mutantse HBV-ga) ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt kuni HBs serokonversioonini või toime kadumiseni. Pikaajalise ravi puhul on soovitatav regulaarne hindamine kinnitamaks, et valitud ravi jätkamine on patsiendi jaoks sobiv.
- Maksatsirroosiga ja maksatransplantaadiga patsientidel ravi lõpetamist ei soovitata (vt lõik 5.1).

Kui lamivudiinravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt kontrollida hepatiidi retsidiveerumise osas (vt lõik 4.4).

Kliiniline resistentsus

Patsientidel, kellel on kas HBeAg positiivne või HBeAg negatiivne krooniline B-hepatiit, võib YMDD (türosiin-metioniin-aspartaat-aspartaat) mutantse HBV teke viia ravivastuse vähenemiseni lamivudiini suhtes, mida näitab HBV DNA taseme ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes. Et vähendada resistentsuse tekkeriski lamivudiini monoterapiat saavatel patsientidel, tuleb ravi muutmist kaaluda juhul, kui HBV DNA tase seerumis on jätkuvalt määratav 24. ravinädalal või peale seda. YMDD mutantse HBV-ga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivse ravimi, millel ei ole ristuvat resistentsust lamiduviniiniga, lisamist raviskeemi.

Patsientide ravimisel, kellel esineb kaasuv HIV-infektsioon ning kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiini või lamivudiini/zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega).

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel on lamivudiini plasmakontsentratsioon (AUC) suurenenud neerukliirensi aeglustumise tõttu. Seetõttu tuleb annust vähendada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min. Lamivudine Teva ei sobi kasutamiseks patsientidele, kes vajavad annuseid alla 100 mg.

Vahelduvat hemodialüüsi (≤ 4 tundi dialüüsi 2...3 korda nädalas) saavatel patsientidel pärinevad andmed näitavad, et pärast algannuse vähendamist vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile ei ole edasine annuse kohandamine hemodialüüsi korral vajalik.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel (sealhulgas need, kellel esineb lõppstaadiumis maksahaigus ja kes ootavad transplantaati) saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Nende andmete põhjal ei ole maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik, välja arvatud juhul, kui kaasneb neerukahjustus.

Eakad

Eakatel patsientidel, kellel esineb vananemisega kaasnev neerufunktsiooni langus, ei ole täheldatud selle kliiniliselt olulist mõju lamivudiini ekspositsioonile, välja arvatud patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed

Lamivudine Teva ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Lamivudine Teva't võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos ja raske hepatomegalia koos steatoosiga

Nukleosiidi analoogide kasutamisel on kirjeldatud laktatsidoosi teket (hüpokseemia puudumisel), mis on mõnikord lõppenud surmaga ning on tavaliselt seotud raske hepatomegalia ja maksasteatoosiga. Kuna lamivudiin on nukleosiidi analoog, ei saa seda riski välistada. Ravi nukleosiidi analoogidega tuleb lõpetada juhul, kui tekib ebaselge etioloogiaga aminotransferaasi aktiivsuse kiire suurenemine, progresseeruv hepatomegalia või metaboolne/laktatsidoos. Laktatsidoosi tekkimisele võivad viidata healoomulised seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu. Raskeid juhtusid, mis mõnikord lõppesid surmaga, seostati pankreatiidi, maksapuudulikkuse/maksasteatoosi, neerupuudulikkuse ja kõrgema laktaadisaldusega seerumis. Ettevaatlik peab olema nukleosiidi analoogide määramisel igale patsiendile (eriti ülekaalulistele naistele), kellel esineb hepatomegalia, hepatiit või muud maksahaiguse ja maksasteatoosi teadaolevad riskitegurid (sh teatud ravimid ja alkohol). Eriti ohustatud võivad olla patsiendid, kellel esineb samaaegselt C-hepatiit ja kes saavad ravi alfainterferooni ja ribaviiriiniga. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal

Kroonilise B-hepatiidi spontaanset ägenemist esineb suhteliselt sageli ning seda iseloomustab seerumi ALAT aktiivsuse mööduv suurenemine. Pärast viirusevastase ravi alustamist võib mõnedel patsientidel seerumi ALAT aktiivsus suureneeda, kui HBV DNA tase seerumis langeb. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasnenud ALAT aktiivsuse tõusuga üldjuhul seerumi bilirubiinisalduse suurenemist või maksa dekompenatsiooni nähtusid.

Pikaajalise ravi käigus on tuvastatud HBV subpopulatsioone, mis on lamivudiini suhtes vähem tundlikud (YMDD mutantne HBV). Mõnedel patsientidel võib YMDD mutantse HBV teke põhjustada hepatiidi ägenemist, mida näitab eeskätt ALAT taseme tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel esineb YMDD mutantne HBV, tuleb kaaluda teise ravimi, millel ei ole ristuvat resistentsust lamivudiiniga, lisamist raviskeemi (vt lõik 5.1).

Ägenemine pärast ravi lõpetamist

Hepatiidi ägenemist on täheldatud B-hepatiidi ravi katkestanud patsientidel ning seda näitab tavaliselt seerumi ALAT aktiivsuse tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine. Kontrollitud III faasi uuringutes, kus toimus aktiivse ravita järelkontroll, oli ravijärgse ALAT aktiivsuse tõusu (üle 3 korra algväärtusest) esinemissagedus suurem lamivudiiniga ravitud patsientidel (21%) platseebot saanud patsientidega võrreldes (8%). Kuid patsientide arv, kellel tekkis ravijärgne tõus koos bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane mõlemas ravirühmas (vt tabel 3 lõigus 5.1). Lamivudiiniga ravitud patsientidel tekkis enamik ravijärgseid ALAT aktiivsuse tõuse 8...12 nädala jooksul pärast ravi. Enamik juhtusid on olnud iselimeeruvad, kuid täheldatud on ka mõningaid surmajuhtusid. Kui Lamivudine Teva-ravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt uurida nii kliiniliselt kui maksafunktsiooni testide (ALAT ja bilirubiin) hindamise teel vähemalt nelja kuu vältel, edasi tuleb patsiente jälgida vastavalt kliinilistele näidustustele.

Transplantatsioonipatsientidel ning dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel on suurem risk aktiivseks viiruse replikatsiooniks. Langenud maksafunktsiooni tõttu võib nendel patsientidel hepatiidi reaktiveerumine lamivudiinravi lõpetamisel või ravi efektiivsuse puudumisel esile kutsuda raske ja isegi surmaga lõppeva dekompenatsiooni. Nendel patsientidel tuleb jälgida B-hepatiidiga seotud kliinilisi, virooloogilisi ja seroloogilisi näitajaid, maksa- ja neerufunktsiooni ning viirusevastast toimet ravi ajal (vähemalt kord kuus) või kui ravi on mingil põhjusel katkestatud, siis vähemalt 6 kuud pärast ravi. Laboratoorsed näitajad, mida tuleb jälgida, on (minimaalselt) järgmised: seerumi ALAT, bilirubiin, albumiin, vereplasma urea- ja kreatiniinisaldus ning virooloogiline staatus: HBV antigeen/antikeha ja võimalusel seerumi HBV DNA kontsentratsioonid. Patsiente, kellel esinevad ravi ajal või pärast ravi maksapuudulikkuse sümptomid, tuleb uurida sagedamini.

Patsientidelt, kellel tekivad ravijärgselt hepatiidi retsidiveerumise tunnused, ei ole saadud piisavalt andmeid lamivudiinravi taasallustamisest saadava kasu kohta.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on hematoloogilised muutused (aneemia, neutropeenia), metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Kirjeldatud on mõningaid hilise tekkega neuroloogilisi häireid (lihastoonuse tõus, krampid, ebataoline käitumine). Neuroloogilised häired võivad olla mööduvad või püsivad. Igale lapsele, kes puutub nukleosiidi või nukleotiidi analoogidega kokku üsasiseselt, tuleb teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud ning vastavate sümptomite esinemisel uurida neid põhjalikult võimaliku mitokondriaalse düsfunktsiooni suhtes.

Lapsed

Lamivudiini on manustatud kompenseeritud kroonilise hepatiit B-ga lastele (2-aastased ja vanemad) ja noorukitele. Andmete vähesuse tõttu ei ole lamivudiini manustamine nendele patsientidele praegu siiski soovitatav (vt lõik 5.1).

Delta-hepatiit või C-hepatiit

Lamivudiini efektiivsus ei ole kindlaks tehtud patsientidel, kellel esineb B-hepatiidiga samaaegselt delta-hepatiit või C-hepatiit, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Immunosupressiivne ravi

Piiratud on andmed lamivudiini kasutamise kohta HBeAg negatiivsetel patsientidel (*pre-core* mutantse HBV korral) ning patsientidel, kes saavad samaaegset immunosupressiivset ravi, sealhulgas vähivastast keemiaravi. Nendel patsientidel tuleb lamivudiini kasutada ettevaatlikult.

Jälgimine

Lamivudine Teva-ravi ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida. Seerumi ALAT ning HBV DNA aktiivsust tuleb kontrollida 3-kuuliste intervallide järel ja HBeAg positiivsetel patsientidel HBeAg taset iga 6 kuu tagant.

HIV koinfektsioon

Patsientide puhul, kellel esineb samaaegne HIV-infektsioon ja kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiiniga või lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega). Samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidel, kes ei vaja retroviirusevastast ravi, on risk HIV mutatsiooniks, kui lamivudiini kasutatakse kroonilise hepatiit B korral monoterapijana.

B-hepatiidi ülekanne

Puuduvad andmed hepatiit B viiruse emalt lootele ülekandumise kohta rasedatel naistel, kes saavad ravi lamivudiiniga. Järgida tuleb laste hepatiit B vastu vaktsineerimise üldisi soovitusi.

Patsiente tuleb hoiatada, et lamivudiinravi ei vähenda hepatiit B viiruse ülekandumise riski teistele ning seetõttu tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Koostoimed teiste ravimitega

Lamivudine Teva't ei tohi kasutada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimite või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis koos kladribiiniga (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna lamivudiin metaboliseerub maksas vähesel määral ja seonduvus plasmavalkudega on vähene ning ravim eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul neerude kaudu, on metaboolsete koostoimete tõenäosus väike.

Lamivudiin eritub peamiselt aktiivse orgaanilise katioonsekretsiooni teel. Arvestada tuleb koostoimete võimalusega teiste samaaegselt manustatavate ravimitega, eriti kui nende põhiline eritumistee on eritumine neerude kaudu orgaanilise katioontransportsüsteemi teel (nt trimetoprim). Teised ravimid (nt ranitidiin ja tsimetidiin) erituvad sel teel vaid osaliselt ega oma lamivudiiniga koostoimeid.

Ravimid, mis erituvad peamiselt kas aktiivse orgaanilise anioontransportsüsteemi kaudu või glomerulaarfiltratsiooni teel, ei oma lamivudiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid. Trimetoprimi/sulfametoksasooli manustamisel annuses 160 mg/800 mg suurenes lamivudiini plasmakontsentratsioon ligikaudu 40%. Lamivudiin ei mõjutanud trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Kui patsiendil ei esine neerukahjustust, ei ole lamivudiini annuse kohandamine vajalik.

Lamivudiini manustamisel koos zidovudiiniga täheldati viimase C_{\max} -i mõõdukat tõusu (28%), samas kui üldine plasmakontsentratsioon (AUC) oluliselt ei muutunud. Zidovudiin ei mõjutanud lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Lamivudiini ja alfa-interferooni koosmanustamisel puuduvad farmakokineetilised koostoimed. Patsientidel, kes võtsid lamivudiini samaaegselt sageli kasutatavate immunosuppressantidega (nt tsüklosporiin A) ei ole kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Nõuetele vastavaid koostoimete uuringuid siiski teostatud ei ole.

Emtritsitabiin

Sarnasuste tõttu ei tohi Lamivudine Teva't manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga. Lisaks ei tohi Lamivudine Teva't manustada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Kladribiin

In vitro inhibeerib lamivudiin kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kooskasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatelt saadud ulatuslikud andmed (rohkem kui 1000 raseduse kohta) ei näita väärarengute teket. Kliinilise vajaduse korral võib Lamivudine Teva't raseduse ajal kasutada.

Patsientide puhul, kes saavad ravi lamivudiiniga ja seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Imetamine

Enam kui 200 HIV-vastast ravi saanud ema/lapse paari hindamise põhjal on HIV ravi saavate emade rinnapiimatoidul laste seerumis lamivudiini sisaldus väga madal (vähem kui 4% ravimi sisaldusest ema seerumis) ning see väheneb progresseeruvalt mittemääratava tasemeni, kui laps jõuab 24. elunädalani. Rinnapiimatoidul imikuni jõudva lamivudiini koguhulk on väga väike ning seetõttu

on tõenäoline, et saavutatakse ravimi ekspositsioon, mis avaldab suboptimaalset viirusevastast toimet. Ema B-hepatiit ei ole rinnaga toitmise vastunäidustus, kui vastsündinu saab sünnijärgselt piisavat B-hepatiidi profülaktikat ning puuduvad tõendid selle kohta, et lamivudiini madal kontsentratsioon rinnapiimas põhjustab lapsel kõrvaltoimeid. Seetõttu võib rinnaga toitmist kaaluda imetavate emade puhul, kes saavad HBV-vastast ravi lamivudiiniga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Kui piisavale profülaktikale vaatamata leiab aset HBV ülekande, tuleb kaaluda rinnaga toitmise lõpetamist, et vähendada lamivudiini suhtes resistentsete mutantide teket lapsel.

Fertiilsus

Reproduktsiooniuringud loomadel ei ole näidanud toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Mitokondriaalne düsfunktsioon:

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et lamivudiinravi ajal on kirjeldatud halba enesetunnet ja väsimust. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja lamivudiini kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete ja laboratoorsete kõrvalekallete (välja arvatud ALAT ja kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, vt allpool) esinemissagedus oli sarnane platseebot ja lamivudiinravi saanud patsientidel. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid halb enesetunne ja väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus ja kurgumandlite piirkonnas, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduste kategooriad on esitatud ainult nende kõrvaltoimete puhul, mida arvatakse vähemalt võimalikult lamivudiiniga põhjuslikult seotud olevaks. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetele määratud esinemissageduse kategooriad põhinevad peamiselt kliinilistest uuringutest saadud kogemusel, kus osales kokku 1171 kroonilise B-hepatiidiga patsienti, kes said lamivudiini annuses 100 mg.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Tadmata	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Angioödeem
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	ALAT taseme tõus (vt lõik 4.4)
Ravi ajal ja pärast lamivudiini ärajätmist on kirjeldatud hepatiidi ägenemist, mis avaldub eeskätt ALAT taseme tõusuna seerumis. Enamik ägenemisi on taandunud iseenesest, kuid väga harva on täheldatud ka surmajuhtusid (vt lõik 4.4).	

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Lihask-skeleti ja sidekoeh kahjustused	
Sage	Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Sage	Lihaskahjustused, sh lihasvalu ja -krambid*
Teadmata	Rabdomüolüüs

* III faasi uuringutes ei olnud lamivudiinravi grupis täheldatud esinemissagedus suurem platseebogrupid täheldatust.

Lapsed

2...17 aasta vanustelt lastelt saadud piiratud andmete põhjal ei ole tuvastatud uusi ohutuslaseid leide võrreldes täiskasvanutega.

Muud patsientide erirühmad

HIV-infektsiooniga patsientidel on teatatud pankreatiidi ja perifeerse neuropaatia (või paresteesia) juhtudest. Kroonilise hepatiit B-ga patsientidel ei täheldatud erinevust nende kõrvaltoimete esinemissageduse osas platseebo- ja lamivudiinigrupi vahel.

Kombineeritud ravi korral nukleosiidi analoogidega HIV-infektsiooniga patsientidel on teatatud laktatsidoosi juhtudest, mis on mõnikord lõppenud surmaga ning mis on tavaliselt seotud raske hepatomegalia ja hepaatilise steatoosiga. B-hepatiidi raviks lamivudiini saavatel patsientidel on harva teatatud laktatsidoosist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu /riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riiklikku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste manustamine akuutsetes loomkatsetes ei avaldanud organitele toksilist toimet. Andmeid ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimesel on vähe. Surmajuhte ei ole esinenud ja kõik patsiendid on paranenud. Sellisel üleannustamisel ei ole leitud olevat spetsiifilisi nähtusi ega sümptomeid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning vajadusel rakendada standardset toetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võiks üleannustamise korral rakendada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole senini uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiid- ja nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF05.

Lamivudiin on viirusevastane aine, mis on efektiivne hepatiit B viiruse vastu kõigi uuritud rakuliinide ja eksperimentaalselt nakatatud loomade puhul.

Lamivudiin metaboliseerub nii infitseeritud kui infitseerumata rakkudes rakusiseselt lamivudiintrifosfaadiks, mis on lähteaine aktiivne derivaat. Lamivudiintrifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg hepatotsüütides *in vitro* on 17...19 tundi. Lamivudiintrifosfaat toimib HBV viiruse polümeraasi substraadina.

Viiruse DNA edasise moodustumise blokeerib lamivudiinrifosfaadi liitumine ahelaga ja sellele järgnev ahela katkestamine.

Lamivudiinrifosfaat ei sekku normaalsesse tsellulaarse deoksünukleotiidi metabolismi. Samuti on see imetajate DNA alfa- ja beetapolümeraasi nõrk inhibiitor. Lisaks sellele on lamivudiinrifosfaadil vähene toime imetajaraku DNA sisaldusele.

Lamivudiinil puudus märgatav toksiline toime ravimi võimaliku toime uuringutes mitokondrite struktuurile ning DNA sisaldusele ja funktsioonile. Sellel on väga madal potentsiaal mitokondrite DNA sisalduse vähendamiseks, see ei liitu püsivalt mitokondriaalse DNA-ga ega ole mitokondriaalse DNA gamma-polümeraasi inhibiitoriks.

Kliiniline kogemus

HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus
Kontrollitud uuringute põhjal pärssis 1-aastane lamivudiinravi oluliselt HBV DNA replikatsiooni, 34...57% patsientidest jäi see allapoole määratavuse piiri (Abbott Genostics lahuse hübriidsatsiooni määramine, LLOD <1,6 pg/ml), normaliseeris ALAT taseme (40...72%), kutsus esile HBeAg serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBeAb kindlakstegemine koos HBV DNA kadumisega [tavaline analüüs], 16...18% patsientidest), paranes ka histoloogiline pilt (38...52% patsientidest vähenes Knodelli histoloogilise aktiivsuse indeks [HAI] ≥ 2 punkti võrra) ning aeglustus fibroosi progresseerumine (3...17% patsientidest) ja progresseerumine tsirroosiks.

Lamivudiinravi jätkumine veel 2 aasta jooksul patsientidel, kes ei olnud saavutanud HBeAg serokonversiooni esialgsete 1-aastaste kontrollitud uuringute jooksul, ilmnes sildfibroosi täiendav paranemine. Paranemine ilmnes 50% (41/82) YMDD mutantse HBV-ga ja 71% (40/56) ilma YMDD mutandita patsientidest. Sildfibroosi paranemine ilmnes 63% (19/30) ilma YMDD mutandita ja 50% (22/44) YMDD mutandiga patsientidest. Viiel protsendil (3/56) ilma YMDD mutandita patsientidest ja 13% (11/82) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest tekkis haiguse süvenemine ravieelse seisundiga võrreldes. Progresseerumine tsirroosiks ilmnes 6% (4/68) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest, kuid mitte ühelgi ilma selle mutandita patsiendil.

Pikaajalise ravi uuringus Aasia patsientidel (NUCB3018) oli HBeAg serokonversiooni ja ALAT normaliseerumise sagedus 5-aastase raviperioodi lõpuks vastavalt 48% (28/58) ja 47% (15/32). HBeAg serokonversiooni sagedus oli suurem kõrgeenenud ALAT aktiivsusega patsientidel; serokonversiooni saavutas 77% (20/26) patsientidest, kellel oli ravieelne ALAT aktiivsus üle 2 korra kõrgem normivahemiku ülempiirist. 5-aastase perioodi lõpuks oli kõigil patsientidel HBV DNA tase mitterelevant või madalam ravieelsest väärtusest.

Uuringu täiendavad tulemused on YMDD mutandi järgi koondatud tabelisse 1.

Tabel 1: Efektiivsuse tulemused 5-aastase perioodi lõpuks YMDD mutandi järgi (Aasia uuring) NUCB3018

<i>YMDD mutantne HBV</i>	Patsiendid, % (nr)	
	YMDD¹	Mitte-YMDD¹
<u>HBeAg serokonversioon</u>		
- Kõik patsiendid	38 (15/40)	72 (13/18)
- Ravieelne ALAT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Ravieelne ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Mittemääratav HBV DNA</u>		
- Ravieelselt ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Nädal 260 ⁴ negatiivne	8 (2/25)	0
positiivne < ravieelne tase	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivne > ravieelne tase	0	0
<u>ALAT normaliseerumine</u>		
- Ravieelselt normaalne	28 (11/40)	33 (6/18)
üle normi	73 (29/40)	67 (12/18)
- Nädal 260 normaalne	46 (13/28)	50 (2/4)
üle normi < ravieelne tase	21 (6/28)	0
üle normi > ravieelne tase	32 (9/28)	50 (2/4)

1 YMDD variandiga patsientideks loeti need, kellel oli ≥ 5% YMDD mutantne HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul. Ilma YMDD mutandita patsientideks loeti need, kellel oli > 95% *wild-type* HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul.

2 Normivahemiku ülempiir

3 Abbott Genostics hübriidsatsiooni analüüs (LLOD < 1,6 pg/ml)

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

Histoloogilise uurimise jaoks olid olemas ka võrdlusandmed vastavalt YMDD staatusetele, kuid need piirdusid ainult kolme aastaga. YMDD mutantse HBV-ga patsientidest 46%-l (18/39) ilmnes nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 23%-l (9/39) suurenemine. Ilma mutandita patsientidest 74%-l (20/27) ilmnes nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 7%-l (2/27) suurenemine.

HBeAg serokonversiooni järgselt on seroloogiline ravivastus ja kliiniline remissioon üldjuhul püsivad pärast lamivudiinravi lõpetamist. Siiski võib pärast serokonversiooni saavutamist tekkida ravivastuse kadumine. Pikaajalises jätku-uuringus patsientidel, kes olid saavutanud serokonversiooni ja lõpetanud lamivudiini kasutamise, tekkis 39% isikutest hiline viroloogilise ravivastuse kadumine. Seetõttu tuleb HBeAg serokonversiooni järgselt patsiente regulaarselt kontrollida, et määrata kindlaks seroloogilise ja kliinilise ravivastuse püsimine. Patsientidel, kes ei saavuta püsivat seroloogilist ravivastust, tuleks kaaluda korduvat ravi lamivudiini või alternatiivse viirusevastase ravimiga, et taastada kliiniline kontroll HBV üle.

Patsientidel, keda jälgiti kuni 16 nädalat pärast ravi lõpetamist ühe aasta möödudes, täheldati ravijärgset ALAT sisalduse suurenemist sagedamini patsientidel, kes olid saanud lamivudiini kui patsientidel, kes olid saanud platseebot. Tabelis 2 on toodud ravijärgse ALAT sisalduse suurenemise võrdlus nädalatel 52 ja 68 patsientidel, kes lõpetasid lamivudiinravi 52. nädalal ning samades uuringutes osalenud patsientidel, kes said kogu raviperioodi jooksul platseebot. Patsientide osakaal,

kellel tekkis ravijärgne ALAT aktiivsuse suurenemine seoses bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane nii lamivudiini kui platseebot saanud patsientidel.

Tabel 2. Ravijärgne ALAT sisalduse suurenemine kahes platseebokontrolliga uuringus täiskasvanutel

Normist kõrvalekalduv väärtus	ALAT sisalduse tõusuga patsiendid/ leidudega patsiendid*	
	Lamivudiin	Platseebo
ALAT \geq 2 x algväärtusest	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT \geq 3 x algväärtusest [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT \geq 2 x algväärtusest ja absoluutne ALAT > 500 IU/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT \geq 2 x algväärtusest; ja bilirubiin > 2 x normivahemiku ülempiirist ja \geq 2 x algväärtusest	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Üks patsient võib olla esindatud ühes või enamas kategoorias.

[†]Võrreldav III astme toksilisusega vastavalt modifitseeritud WHO kriteeriumidele.

HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus:

Esialgsed andmed näitavad, et lamivudiini efektiivsus on sarnane HBeAg negatiivse ja HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientidel – 71% patsientidest oli HBV DNA pärsitud allapoole analüüsi määratavuse piiri. Ühe raviaasta möödudes oli ALAT normaliseerunud 67% ja HAI paranenud 38% patsientidest. Pärast lamivudiinravi lõpetamist taastus enamikel patsientidel (70%) viiruse replikatsioon. Andmed on saadud pikaajalise ravi uuringust (NUCAB3017), mis viidi läbi lamivudiiniga ravitud HbeAg negatiivsete patsientidega. Pärast kahe raviaasta möödumist selles uuringus oli ALAT aktiivsus normaliseerunud ja HBV DNA mittemääratav vastavalt 43% (30/69) ja 47% (32/68) patsientidest ning nekrootilis-põletikuline skoor paranenud 37% (18/49) patsientidest. Ilma YMDD mutantse HBV-ta patsientide seas ilmnis 64%-l (14/22) nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 5%-l (1/22) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes. YMDD mutandiga patsientidest 15%-l (4/26) ilmnis nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 31%-l (8/26) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes.

Kummagi grupi patsientidel ei ilmnunud progresseerumist tsirroosiks.

YMDD mutantse HBV-ga ja vähenenud kliinilise ravivastusega patsientide ravikogemus:

Lamivudiini monoterapia viib YMDD mutantse HBV selektsioonini ligikaudu 24% patsientidest ühe raviaasta möödudes, suurenedes 69%-ni pärast 4 raviaastat. YMDD mutantse HBV teke on seotud ravivastuse vähenemisega mõnedel patsientidel, mida näitab HBV DNA taseme tõus ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes, hepatiidinähtude progresseerumine ja/või maksa nekrootilis-põletikuliste leidude halvenemine. Optimaalset ravi YMDD mutantse HBV patsientidele ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

Retrospektiivses uuringus, mille eesmärk oli kindlaks määrata HBV DNA läbimurdega seotud tegurid, said 159 Aasia päritolu HBeAg-positiivset patsienti ravi lamivudiiniga ning neid jälgiti keskmiselt peaaegu 30 kuu jooksul. Nendel, kelle HBV DNA tase oli üle 200 koopiat/ml lamivudiinravi 6. kuul (24 nädalat), oli 60% võimalus YMDD mutandi tekkeks võrreldes 8%-ga nendel, kelle HBV DNA tase oli lamivudiinravi 24. nädalal alla 200 koopiat/ml. YMDD mutandi tekkerisk oli 63% versus 13% cut-off väärtusega 1000 koopiat/ml (uuringud NUCB3009 ja NUCB3018).

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus:

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei ole platseebokontrolliga uuringuid läbi viidud, kuna neid peeti mittesobivaks. Nendel patsientidel teostatud platseebokontrollita uuringute andmed, kus lamivudiini manustati enne maksatransplantatsiooni ja selle ajal, on näidanud efektiivset HBV DNA supressiooni ja ALAT normaliseerumist. Kui lamivudiinravi jätkati siirdamise järgselt, vähenes

transplantaadi HBV reinfektsiooni oht, suurenes HBsAg kadumine ning elulemus ühe aasta möödudes oli 76...100%.

Nagu võib oodata samaaegse immunosupressiooni tõttu, oli YMDD mutantse HBV tekkesagedus pärast 52 ravinädalat suurem (36...64%) maksatransplantatsiooni patsientidel kui immunokompetentsetel kroonilise hepatiit B-ga patsientidel (14...32%).

Kaugelearenenud fibroosi või tsirroosi ja kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus:
Platseebokontrolliga uuringus, kus osales 651 kliiniliselt kompenseeritud kroonilise B-hepatiidi ja histoloogiliselt diagnoositud fibroosi või tsirroosiga patsienti, vähendas lamivudiinravi (keskmine kestus 32 kuud) oluliselt üldist haiguse progresseerumise sagedust (34/436, 7,8% lamivudiini *versus* 38/215, 17,7% platseebo puhul, $p=0,001$). Seda näitas nende patsientide arvu märkimisväärne langus, kellel oli kõrgenenud Child-Pugh' skoor (15/436, 3,4% *versus* 19/215, 8,8%, $p=0,023$) või tekkis hepatotsellulaarne kartsinoom (17/436, 3,9% *versus* 16/215, 7,4%, $p=0,047$). Üldine haiguse progresseerumise sagedus lamivudiini grupis oli suurem patsientidel, kellel oli määratav YMDD mutantne HBV DNA (23/209, 11%), kui nendel, kellel ei olnud YMDD mutantne HBV määratav (11/221, 5%). Samas oli haiguse progresseerumine YMDD patsientidel lamivudiini grupis väiksem kui haiguse progresseerumine platseebogrupis (vastavalt 23/209, 11% *versus* 38/214, 18%). HBeAg serokonversioon leidis kinnitust 47% (118/252) lamivudiiniga ravitud patsientidest ja 93% (320/345) lamivudiiniga ravitud patsientidest muutus uuringu jooksul HBV DNA negatiivseks (VERSANT [versioon 1], bDNA analüüs, LLOD < 0,7 MEq/ml).

Laste ja noorukite ravikogemus:

Lamivudiini on manustatud kompenseeritud kroonilise hepatiit B-ga lastele ja noorukitele – platseebokontrolliga uuringus osales 286 patsienti vanuses 2...17 eluaastat. Need olid peamiselt lapsed kergekujulise B-hepatiidiga. 2...11-aastastel lastel kasutati annust 3 mg/kg üks kord ööpäevas (kuni maksimaalselt 100 mg ööpäevas) ning 12-aastastel ja vanematel annust 100 mg üks kord ööpäevas. See annus vajab edasist uurimist. HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) erinevus ei olnud platseebo ja lamivudiini vahel statistiliselt oluline (vastavad väärtused 1 aasta pärast olid 13% (12/95) platseebo ja 22% (42/191) lamivudiini puhul; $p=0,057$). YMDD mutantse HBV esinemissagedus oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga, ulatudes 19%-st 52 nädala möödudes kuni 45%-ni patsientidel, kes said pidevat ravi 24 kuu jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ja suu kaudu manustamisel on biosaadavus täiskasvanutel tavaliselt 80...85%. Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) keskmiselt ligikaudu 1 tunni jooksul (t_{max}). Raviannuse 100 mg üks kord ööpäevas manustamisel on C_{max} 1,1...1,5 µg/ml ja minimaalne kontsentratsioon 0,015...0,020 µg/ml.

Lamivudiini manustamine koos toiduga põhjustas t_{max} -i hilinemise ja väiksema C_{max} -i (kuni 47% väiksem). Samas imendunud lamivudiini kogus (põhinedes AUC-le) ei muutunud, mistõttu võib lamivudiini manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Uuringud veenisiseselt manustatud lamivudiiniga on näidanud, et keskmine jaotusruumala on 1,3 l/kg. Raviannuste vahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ja madal seonduvus plasmavalkudega (albumiiniga). Piiratud andmete põhjal tungib lamivudiin kesknärvisüsteemi ja jõuab tserebrospinaalvedelikku (TSV). Keskmine TSV ja plasma lamivudiini kontsentratsiooni suhe 2...4 tundi pärast suu kaudu manustamist oli ligikaudu 0,12.

Biotransformatsioon

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Kuna maksametabolismi osa on madal (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, on tõenäosus koostoimete tekkeks teiste ravimitega väike.

Eritumine

Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,3 l/h/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Suurem osa lamivudiinist eritub muutumatul kujul uriiniga glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni (orgaanilise katioon-transportüsteemi) teel. Neerude kaudu eritub ligikaudu 70% lamivudiinist.

Patsientide erigrupid

Uuringud neerukahjustusega patsientidel on näidanud, et neerufunktsiooni kahjustuse korral on lamivudiini eritumine häiritud. Annust tuleb vähendada patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 50 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat. Maksatransplantatsiooni patsientidelt saadud piiratud andmed näitavad, et maksafunktsiooni kahjustus ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat, välja arvatud juhul kui sellega kaasneb neerufunktsiooni kahjustus.

Eakatel patsientidel näitab lamivudiini farmakokineetiline profiil seda, et normaalne vananemine koos sellega kaasneva neerufunktsiooni langusega ei oma märkimisväärset mõju lamivudiini ekspositsioonile, välja arvatud patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 50 ml/min (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadel teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjastanud suuremat toksilisust organitele. Suurima annuse kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja neerufunktsiooni näitajatele, mõnikord koos maksa kaalu vähenemisega. Kõige tõenäolisemalt kliiniliselt olulisteks toimeteks sai pidada erütrotsüütide hulga vähenemist ja neutropeeniat. Neid kõrvaltoimeid esines kliinilistes uuringutes harva.

Katsetes bakteritega ei leitud mutatsioone tekitavat toimet, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 60...70 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Kuna lamivudiini *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, on tehtud järeldus, et lamivudiin ei kujuta endast genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Reproduktsiooniuringutest loomadel ei ole ilmnenud teratogeenset toimet ega toimet isas- või emasloomade viljakusele. Lamivudiin põhjustab tiinetele küülikutele manustatuna embrüo varajast suremust ekspositsioonide juures, mis on võrreldavad inimesel saavutatutega; seda ei ole aga täheldatud rottidel isegi väga suurte süsteemsete ekspositsioonide puhul.

Pikaajalistes uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud lamivudiinil kartsinogeenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate
Hüpromelloos 3cP
Hüpromelloos 6cP
Titaandioksiid
Makrogool 400
Polüsorbaat 80
Kollane raudoksiid
Punane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid:
Valged läbipaistmatud PVC/PVdC – alumiinium blisterid
Pakendi suurused 28, 30, 84 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Mahutid:
Valged läbipaistmatud HDPE mahutid valge läbipaistmatu lastekindla keeratava korgiga, millel on induktioonkate.
Pakendi suurus 60 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

EU/1/09/566/005 – 60 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. oktoober 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED
JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamivudine Teva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lamivudiini

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Blistrid:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST**

TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lamivudine Teva 100 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Väike vahetu sisepakend (blisterriba)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamivudine Teva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

TEVA B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄLISPAKENDIL JA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Tabletikonteiner

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamivudine Teva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lamivudiini

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tableti mahuti:

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/566/005 – 60 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lamivudine Teva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid lamivudiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lamivudine Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lamivudine Teva võtmist
3. Kuidas Lamivudine Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lamivudine Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lamivudine Teva ja milleks seda kasutatakse

Lamivudine Teva's sisalduv toimeaine on lamivudiin.

Lamivudine Teva't kasutatakse pikaajalise (kroonilise) hepatiit B infektsiooni raviks täiskasvanutel.

Lamivudine Teva on viirustevastane ravim, mis surub alla hepatiit B viiruse ja kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

B-hepatiit on viirus, mis nakatab maksa, põhjustab pikaajalist (kroonilist) infektsiooni ja võib viia maksakahjustuseni. Lamivudine Teva't võib kasutada patsientidel, kelle maks on kahjustatud, kuid selle normaalne talitlus on säilinud (kompenseeritud maksahaigus).

Ravi Lamivudine Teva'ga võib vähendada B-hepatiidi viiruse hulka teie organismis. See peaks viima maksakahjustuse vähenemise ja teie maksafunktsiooni paranemiseni. Kõik ei reageeri Lamivudine Teva-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust ja teeb selleks regulaarselt vereanalüüse.

2. Mida on vaja teada enne Lamivudine Teva võtmist

Ärge võtke Lamivudine Teva't

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (*loetletud lõigus 6*) suhtes allergiline.
- ➔ kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel inimestel, kes võtavad Lamivudine Teva't või muid sarnaseid ravimeid, on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema teadlik lisariskidest:

- kui teil on kunagi olnud muud tüüpi **maksahaigus**, näiteks hepatiit C
 - kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui olete naine).
- ➔ **Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.** Te võite ravimi võtmise ajal vajada täiendavat kontrolli, sealhulgas vereanalüüse. Lisateave riskide kohta vt **lõik 4.**

Ärge lõpetage Lamivudine Teva võtmist ilma arsti soovituseta, kuna esineb risk, et teie hepatiit süveneb. Kui te lõpetate Lamivudine Teva võtmise, jälgib teie arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele. Lisateave Lamivudine Teva võtmise kohta vt lõik 3.

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel B-hepatiidi ravimeid kasutavatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate teadma, millistele olulistele nähtudele ja sümptomitele tuleb Lamivudine Teva võtmise ajal tähelepanu pöörata.

- ➔ **Lugege “B-hepatiidi ravi muud võimalikud kõrvaltoimed” käesoleva infolehe lõigus 4.**

Kaitske teisi inimesi

Hepatiit B nakkus levib seksuaalkontakti kaudu nakatunud isikuga või nakatunud verega (näiteks süstenõelte jagamisel). Lamivudine Teva ei hoia ära hepatiit B nakkuse ülekannet teistele inimestele. Teiste inimeste kaitsmiseks hepatiit B-ga nakatumise eest:

- **Kasutage kondoomi**, kui olete oraalses või vaginaalses vahekorras.
- **Vältige teiste kokkupuudet oma verega** – näiteks ärge jagage teistega nõelu.

Muud ravimid ja Lamivudine Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid ravimeid või teisi ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate Lamivudine Teva võtmise ajal mõne uue ravimi võtmist.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Lamivudine Teva'ga

- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks (mõnikord nimetatakse AIDSi viiruseks),
 - emtritsitabiin, mida kasutatakse HIV-infektsiooni või B-hepatiidi raviks,
 - kladribiin, mida kasutatakse **karvrakulise leukeemia** raviks.
- ➔ Kui teid ravitakse mõne nimetatud ravimiga, **teavitage sellest oma arsti.**

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

- ➔ **Rääkige oma arstiga** Lamivudine Teva raseduse ajal kasutamisega seotud riskidest ja kasust. Ärge lõpetage ravi ilma arsti korralduseta.

Imetamine

Lamivudine Teva võib erituda rinnapiima. Kui toidate last rinnaga või kaalute rinnaga toitmist:

- ➔ Enne Lamivudine Teva võtmist **pidage nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lamivudine Teva võib põhjustada väsimust, mis võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

- ➔ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

3. Kuidas Lamivudine Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Olge regulaarselt kontaktis oma arstiga

Lamivudine Teva aitab B-hepatiidi nakkust kontrolli all hoida. Et nakkus oleks kontrolli all ja haigus ei süveneks, peate ravimit võtma iga päev.

➔ **Olge kontaktis oma arstiga ning ärge lõpetage Lamivudine Teva võtmist ilma arsti soovituseta.**

Kui palju ravimit võtta

Lamivudine Teva tavaline annus on üks tablett (100 mg lamivudiini) üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemide korral võib arst määrata väiksema annuse. Inimeste jaoks, kes vajavad tavalisest väiksemat annust või kes ei saa tablette võtta, on saadaval Lamivudine Teva suukaudne lahus.

➔ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

Kui te juba kasutate mõnda teist lamivudiini sisaldavat ravimit HIV-nakkuse raviks, jätkab arst teie ravimist suurema annusega (tavaliselt 150 mg kaks korda päevas), sest Lamivudine Teva's sisalduv lamivudiini annus (100 mg) ei ole HIV-nakkuse raviks piisav. Kui teil on plaanis muuta HIV ravi, arutage seda muutust kõigepealt oma arstiga.

Neelake tablett tervelt koos väheses veega. Lamivudine Teva't võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga.

Kui te võtate liiga palju Lamivudine Teva't

Kogemata liiga suure koguse Lamivudine Teva võtmine ei põhjusta tõenäoliselt tõsiseid probleeme. Kui te võtate kogemata liiga palju ravimit, kontakteeruge edasiste nõuannete saamiseks oma arsti või apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Lamivudine Teva't võtta

Kui te unustate annuse võtta, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub. Seejärel võtke seda nagu varem.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Lamivudine Teva võtmist

Lamivudine Teva võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Esineb hepatiidi süvenemise oht (vt lõik 2). Kui te lõpetate Lamivudine Teva võtmise, jälgib arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lisaks allpool loetletud Lamivudine Teva kõrvaltoimetele võivad B-hepatiidi ravi ajal tekkida muud haigusseisundid.

➔ Tähtis on lugeda teavet lõigus „B-hepatiidi ravi muud võimalikud kõrvaltoimed“.

Lamivudine Teva kliinilistes uuringutes sageli kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, maksa- ja lihasensüümide aktiivsuse suurenemine (vt allpool).

Allergiline reaktsioon

Seda esineb harva (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000st). Nähtudeks on:

- silmalaugude, nää või huulte turse.
- neelamis- või hingamisraskus
- ➔ Nende sümptomite tekkimisel **kontakteeruge otsekohe arstiga. Lõpetage Lamivudine Teva võtmine.**

Kõrvaltoimed, mis arvatakse olevat põhjustatud lamivudiinist:

Väga sage kõrvaltoime (võib tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **kümnest**), mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- maksaensüümide (*transaminaaside*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla maksapõletiku või – kahjustuse nähuks.

Sage kõrvaltoime (võib tekkida **kuni ühel** inimesel **kümnest**) on:

- lihaskrambid ja -valud
- nahalööve või nõgestõbi kõikjal kehal

Sage kõrvaltoime, mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- lihastes toodetava ensüümi (*kreatiinfosfokinaasi*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla koekahjustuse nähuks.

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on tekkinud väga väikesel arvul inimestel, kuid nende täpne esinemissagedus on teadmata

- lihaskoe lagunemine
- maksahaiguse süvenemine pärast lamivudiini ärajätmist või ravi ajal, kui B-hepatiidi viirus muutub Lamivudine Teva suhtes resistentseks. See võib mõnel inimesel lõppeda surmaga.
- laktatsidoos (vt järgmine lõik „B-hepatiidi ravi muud võimalikud kõrvaltoimed“)

Kõrvaltoime, mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- vere hüübimiseks vajalike vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime

- ➔ **Pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

B-hepatiidi ravi muud võimalikud kõrvaltoimed

Lamivudine Teva ja sarnased ravimid (NRTId) võivad põhjustada muude haigusseisundite teket B-hepatiidi ravi ajal.

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid tõsine kõrvaltoime

Mõnedel Lamivudine Teva või sellega sarnaseid ravimeid (NRTId) võtvatel inimestel võib tekkida haigusseisund nimetusega laktatsidoos koos maksa suurenemisega.

Laktatsidoosi põhjustab piimhappe kuhjumine organismis. Seda esineb harva; tavaliselt tekib see pärast mõned kuud kestnud ravi. See võib olla eluohtlik, põhjustades siseelundite puudulikkust.

Laktatsidoos tekib suurema tõenäosusega maksahaigust põdevatel või tugevalt ülekaalulistel inimestel, eriti naistel.

Laktatsidoosi nähud on järgmised:

- sügav, kiire, raskendatud hingamine
- uimasus
- jäsemete tuimus või nõrkus
- iiveldus, oksendamine
- kõhuvalu.

Arst jälgib teid ravi ajal laktatsidoosi nähtude suhtes. Kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest või mis tahes muu sümptom, mis teile muret valmistab:

➔ **Pöörduge niipea kui võimalik arsti poole.**

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riiklikku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas*, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lamivudine Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Lamivudine Teva't, kui te märkate mingit muutust tableti välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lamivudine Teva sisaldab

- Toimeaine on lamivudiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lamivudiini.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisus: Mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat. Tableti kattes: Hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, polüsorbaat 80, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Lamivudine Teva välja näeb ja pakendi sisu

Oranž, kapslikujuline, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "L 100" ja mille teine külg on tühi

Lamivudine Teva on saadaval alumiiniumblistrites, mis sisaldavad 28, 30, 84 või 100 tabletti või HDPE konteinerites, mis sisaldavad 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootja

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/ Deutschland
Tél: +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

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

ratiopharm Oy
Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>