

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine Teva 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Oranžinė kapsulės formos abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „L 100“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lamivudine Teva gydomas lėtinis suaugusių žmonių hepatitas B:

- kompensuota kepenų liga, kai įrodyta virusų replikacija, nuolat padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas kraujo serume ir histologiniu tyrimu patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė. Gydymą lamivudinu galima pradėti tik tada, kai nėra kitokių antivirusinių vaistinių preparatų, kurių genetinis barjeras atsparumo atsiradimui yra didesnis, arba tokie vaistiniai preparatai yra netinkami (žr. 5.1 skyrių);

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lamivudine Teva turi pradėti gydyti gydytojas, turintis lėtinio hepatito B gydymo patirties

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama vartoti 100 mg Lamivudine Teva dozę kartą per parą.

Gydymo trukmė: Optimali gydymo trukmė nežinoma.

- Lėtiniu hepatitu B (LHB) sergančius pacientus, kurių organizme yra HBeAg, nesergančius ciroze, reikia gydyti mažiausiai 6 - 12 mėnesius po to, kai HBeAg serokonversija (t. y. tol, kol išnyks HBeAg bei HBV DNR ir atsiras HBeAk), yra patvirtinta, kad sumažėtų virusologinio atkryčio pavojus, arba kol patvirtinama HBsAg serokonversija arba gydymo neveiksmingumas (žr. 4.4 skyrių). Baigus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą serume ir HBV DNR koncentraciją, kad būtų galima išsiaiškinti bet kokią vėlyvą virusologinį atkrytį.
- LHB sergančių pacientų, kurių organizme HBeAg nėra (yra *pre-core* mutantų), nesergančius ciroze, reikia gydyti bent iki tol, kol patvirtinama HBs serokonversija arba gydymo neveiksmingumas. Ilgalaikio gydymo atveju rekomenduojama reguliariai iš naujo įvertinti paciento būklę ir patvirtinti, kad pasirinkto gydymo tolimesnis taikymas vis dar tinkamas pacientui.
- Ciroze sergantiems ligoniams ir kepenų transplantanto recipientams gydymo nutraukti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Lamivudine vartojimą nutraukus, pacientas turėtų būti periodiškai tiriamas, kad būtų galima nustatyti, ar neatsirado hepatito atsinaujinimo požymių (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis atsparumas

Ir tiems LHB sergantiems pacientams, kurių organizme yra HBeAg, ir tiems, kurių organizme nėra HBeAg, gali atsirasti HBV YMDD (tirozino-metionino-aspartato-aspartato) mutantų ir susilpnėti atsakas į gydymą lamivudinu. Tai rodo HBV DNR ir ALT padaugėjimas, palyginti su anksčiau gydymo metu nustatytais kiekiais. Kad sumažėtų atsparumo atsiradimo rizika pacientams, kuriems taikoma monoterapija lamivudinu, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai vartoti kitą vaistinį preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu, jeigu 24-tą gydymo savaitę ar vėliau išlieka išmatuojama HBV DNR koncentracija serume (žr. 5.1 skyrių).

Gydant pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę ŽIV ir šiuo metu yra gydomi arba planuojamas jų gydymas lamivudinu ar lamivudino deriniu su zidovudinu, reikia išlaikyti ŽIV infekcijai gydyti paskirtą lamivudino dozę (paprastai 150 mg du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais).

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos pablogėjimas, lamivudino koncentracija serume (plotas po laiko ir koncentracijos kreivė *AUC*) būna didesnė, nes sumažėja inkstų klirensas. Todėl pacientams, kurių kreatinino klirensas yra <50 ml/min., vaisto dozę reikėtų sumažinti. Lamivudine Teva netinka vartoti pacientams, kuriems reikalinga dozė yra mažesnė negu 100 mg.

Turimi duomenys rodo, jog pacientams, kuriems hemodializė atliekama su pertraukomis (2—3 kartus per savaitę, 4 valandų arba trumpesnė hemodializė), pradinės dozės, nustatytos atsižvelgiant į kreatinino klirensą, keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos pablogėjimas, įskaitant ir kepenų persodinimo laukiančiuosius, kuriems yra galutinė kepenų ligos stadija, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos pablogėjimas didesnės įtakos lamivudino farmakokinetikai nedaro. Remiantis šiais duomenimis, pacientams, kurių kepenų funkcija yra pablogėjusi, dozės koreguoti nereikia, išskyrus tuos, kuriems yra pablogėjusi inkstų funkcija.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų duomenimis, normalus senėjimas, lydimas inkstų funkcijos silpnėjimo, kliniškai reikšmingo poveikio lamivudino ekspozicijai nedarė, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min.

Vaikų populiacija

Lamivudine Teva saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.4 ir 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Lamivudine Teva galima vartoti valgant arba nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozė ir sunki hepatomegalija su kepenų suriebėjimu

Vartojant nukleozidų analogus, pasireiškė pieno rūgšties acidozė (nebūnant hipoksemijos), kartais mirtina, dažniausiai susijusi su sunkia hepatomegalija ir kepenų suriebėjimu. Lamivudine Teva yra nukleozidų analogas, taigi šios rizikos paneigti negalima. Jeigu greitai didėja aminotransferazių aktyvumas, progresuoja hepatomegalija arba dėl nežinomų priežasčių pasireiškia metabolinė (pieno rūgšties) acidozė, gydymą nukleozidų analogais reikia nutraukti. Gėrybiniai virškinimo trakto sutrikimų simptomai, pavyzdžiui, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas, gali būti pieno rūgšties acidozės vystymosi požymiu. Sunkūs atvejai, kartais mirtini, buvo susiję su pankreatitu, kepenų funkcijos nepakankamumu (kepenų suriebėjimu), inkstų funkcijos nepakankamumu ir didesniu laktato kiekiu serume. Skirti vartoti nukleozidų analogų reikia atsargiai bet kuriam pacientui (ypač nutukusioms moterims), kuriam diagnozuota hepatomegalija, hepatitas arba žinoma, kad yra kitokių kepenų ligos rizikos veiksnių ir kepenų suriebėjimas (įskaitant kai kurių vaistinių preparatų ir alkoholio vartojimą). Pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito C infekcija ir yra gydomi alfa interferonu bei ribavirinu, gali būti papildoma rizika. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Hepatito paūmėjimai

Paūmėjimai gydymo metu

Gana dažnai pasireiškė savaiminiai lėtinio hepatito B paūmėjimai, kuriems yra būdingas trumpalaikis ALT suaktyvėjimas serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume mažėjant HBV DNR, gali suaktyvėti ALT. Pacientų, sergančių kompensuota kepenų liga, organizme toks ALT suaktyvėjimas serume paprastai pasireiškė ne kartu su bilirubino koncentracijos serume padidėjimu ar kepenų dekomensacijos požymiais.

Ilgalaikio gydymo metu buvo nustatyti HBV virusų porūšiai (HBV YMDD mutantai), kuriems būdingas sumažėjęs jautrumas lamivudinui. Atsiradę HBV YMDD mutantai kai kuriems pacientams gali paūminti hepatitą, diagnozuojamą visų pirma pagal ALT padidėjimą ir vėl atsiradusią HBV DNR (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių organizme yra HBV YMDD mutantų, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai vartoti kitą vaistinį preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu (žr. 5.1 skyrių).

Paūmėjimai po gydymo nutraukimo

Pacientams, kurie nutraukė hepatito B gydymą, pasireiškė staigus hepatito paūmėjimas, kuris buvo diagnozuotas pagal ALT aktyvumo padidėjimą serume ir vėl aptiktą HBV DNR. Kontroliuojamųjų III fazės tyrimų, turinčių ne aktyvaus gydymo stebėjimo fazę, duomenimis, ALT aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 3 kartus, palyginti su pradiniu rodmeniu) po gydymo lamivudino grupės pacientams buvo dažnesnis (21 %), palyginti su vartojusiais placebo (8 %). Vis dėlto fermentų aktyvumo padidėjimas kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu nustatytas tik mažai daliai pacientų ir ši dalis abiejose gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę 5.1 skyriuje). Dauguma ALT aktyvumo padidėjimo atvejų lamivudinu gydytiems pacientams buvo stebėti nuo 8 iki 12 savaitės po gydymo. Dauguma reiškinių išnyko savaime, bet kai kurie atvejai buvo mirtini. Lamivudine Teva vartojimą nutraukus, reikia periodiškai (pradžioje bent kas keturis mėnesius, vėliau – atsižvelgiant į klinikines indikacijas) tikrinti paciento klinikinę būklę ir vertinti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis serume (ALT aktyvumą ir bilirubino kiekį).

Pacientams, kuriems yra persodintos kepenys yra didesnė aktyvios virusų replikacijos rizika. Kadangi tokių pacientų kepenų funkcija yra ribinė, nutraukus lamivudino vartojimą arba gydymo metu nustojus jam veikti, gali pasireikšti sunki, net mirtina kepenų dekomensacija. Reikia stebėti šių pacientų klinikinius, virusologinius ir serologinius parametrus, susijusius su hepatitu B, kepenų ir inkstų funkcijas bei priešvirusinį atsaką gydymo metu (ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį) ir, jei gydymas dėl bet kokios priežasties nutraukiamas, pacientą reikia stebėti ne trumpiau kaip 6 mėnesius

po gydymo. Laboratoriniai rodmenys, kuriuos reikia stebėti (bent jau), yra: ALT aktyvumas serume, bilirubino, albumino, kraujo šlapalo azoto ir kreatinino koncentracijos bei virusologinė būklė (HBV antigenai ir antikūnai ir, jei įmanoma, HBV DNR koncentracijos serume). Pacientus, kuriems gydymo metu arba po gydymo atsirado kepenų funkcijos nepakankamumo požymių, reikia tirti dažniau nei įprastai.

Nepakanka duomenų, ar naudinga atnaujinti gydymą lamivudinu pacientams, kuriems pasireiškė hepatito atsinaujinimo po gydymo požymiai.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie *in utero* (gimdoje) ir (arba) po gimimo buvo veikiami nukleozidų analogais. Svarbiausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta, yra: kraujo sutrikimai (anemija, neutropenija), metabolizmo sutrikimai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Buvo pranešta apie kai kuriuos vėlai atsiradusius nervų sistemos sutrikimus (hipertoniją, traukulius, nenormalią elgseną). Nervų sistemos sutrikimai gali būti laikini ar ilgalaikiai. Reikia stebėti visų vaikų, kurie *in utero* (gimdoje) buvo veikiami nukleozidų ar nukleotidų analogais, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų duomenis bei pilnai ištirti dėl galimo mitochondrijų funkcijos sutrikimo tais atvejais, kai atsiranda būdingų požymių ar simptomų.

Vaikų populiacija

Lamivudinas buvo skiriamas lėtiniu kompensuotu hepatitu B sergantiems vaikams (2 metų ir vyresniems) ir paaugliams. Kadangi duomenų yra nepakankamai, tokio amžiaus pacientų grupei šiuo metu skirti lamivudiną nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Delta hepatitas arba hepatitas C

Pacientams, kurie papildomai yra užsikrėtę ir delta hepatitu arba hepatitu C, gydymo lamivudinu veiksmingumas nenustatytas, taigi tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Gydymas imunosupresantais

Turima mažai duomenų apie pacientus, gydomus lamivudinu, kurių organizme HBeAg nėra (t. y. yra *pre-core* mutantų) arba kuriems tuo pačiu metu taikoma imunosupresija, tarp jų ir gydomus priešvėžiniais chemoterapiniais vaistais. Tokius pacientus gydyti lamivudinu reikia atsargiai.

Stebėjimas

Lamivudine Teva gydomus pacientus reikia reguliariai stebėti. ALT ir HBV DNR kiekį plazmoje reikia stebėti kas 3 mėnesius, o pacientams, kurių organizme yra HBeAg, HBeAg reikia tirti kas 6 mėnesius.

ŽIV užsikrėtę pacientai

Pacientams, užsikrėtusiems dar ir ŽIV, gydomiems arba numatomiems gydyti lamivudinu arba lamivudinu kartu su zidovudinu, reikėtų skirti tokią lamivudino dozę, kokia paprastai gydoma nuo ŽIV ligos (po 150 mg 2 kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais). ŽIV užsikrėtę pacientai, kuriems gydymas antiretrovirusiniais preparatais nėra būtinas, turi ŽIV mutacijos riziką, jeigu nuo lėtinio hepatito B yra gydomi tik lamivudinu.

Hepatito B perdavimas

Nėra informacijos apie tai, kad nėščios moterys, gydomos lamivudinu, gali perduoti vaisiui hepatito B virusą. Tokių motinų kūdikius nuo hepatito B reikėtų imunizuoti įprastiniu būdu.

Pacientui turėtų būti paaiškinta, kad nėra įrodyta, ar gydymas lamivudinu sumažina hepatito B viruso perdavimo riziką kitiems žmonėms, todėl turėtų būti imamasi atitinkamų atsargumo priemonių.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Lamivudine Teva negalima vartoti kartu su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino, arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino (žr. 4.5 skyrių).

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Sąveikos tikimybė metabolizmo fazės metu maža, nes yra ribotas veikliosios medžiagos metabolizmas, mažas jungimosi laipsnis su plazmos baltymais ir beveik visos nepakitusios veikliosios medžiagos išskyrimas per inkstus.

Daugiausiai lamivudino eliminuojama aktyvios organinių katijonų sekrecijos būdu. Turėtų būti atsižvelgiama į sąveikas su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais galimybę, ypač tais, kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra sekrecija į inkstų kanalėlius aktyvia organinių katijonų transporto sistema, pvz., trimetoprimu. Buvo parodyta, kad kiti medikamentai, kurie minėtu mechanizmu eliminuojami tik iš dalies (pvz., ranitidinas, cimetidinas), su lamivudinu nesąveikauja.

Mažai tikėtina, kad medžiagos, kurios iš organizmo išskiriamos daugiausiai aktyvios organinių anijonų sekrecijos arba glomerulinės filtracijos būdu, sukels kliniškai reikšmingą sąveiką su lamivudinu. Skiriant sudėtinį vaistą, kuriame yra 160 mg trimetoprimo ir 800 mg sulfametoksazolio, 40 % padidėja ekspozicija lamivudinui. Lamivudinas neveikia trimetoprimo ar sulfametoksazolio farmakokinetikos. Šių vaistų vartojant kartu, lignoniams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, lamivudino dozės keisti nereikia.

Vidutiniškai padidėjusi zidovudino C_{max} (28 %) koncentracija buvo nustatyta, vartojant jį kartu su lamivudinu, tačiau bendroji ekspozicija (AUC) reikšmingai pakitusi nebuvo. Zidovudinas nedaro poveikio lamivudino farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Skiriant lamivudiną kartu su interferonu alfa, farmakokinetinės sąveikos tarp šių dviejų vaistinių preparatų nėra. Vartojant lamivudiną kartu su įprastiniais imunodepresantais (pvz., ciklosporinu A), kliniškai reikšmingos nepalankios sąveikos nepastebėta, tačiau formalių tokios sąveikos tyrimų neatlikta.

Emtricitabinas

Dėl panašumų Lamivudine Teva negalima vartoti kartu su kitais citidino analogais, pavyzdžiui, emtricitabinu. Be to, Lamivudine Teva negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (žr. 4.4 skyrių).

Kladribinas

Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse *in vitro*, dėl to iškyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu. Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).

Sorbitolis

Išgėrus sorbitolio tirpalo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) kartu su vienkartinę 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo doze (paros dozė ŽIV užsikrėtusiems suaugusiesiems), suaugusiesiems pasireiškė nuo dozės priklausomas lamivudino ekspozicijos (AUC_{∞}) sumažėjimas atitinkamai 14%, 32% ir 36% ir lamivudino C_{max} sumažėjimas atitinkamai 28%, 52% ir 55%. Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Lamivudine Teva vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitų osmozės būdu veikiančių polialkoholių arba monosacharidinių alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio,

laktitolio, maltitolio). Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti HBV viruso kopijų skaičių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo apsigimimų atsiradimą skatinančio toksinio poveikio. Lamivudine Teva galima vartoti nėštumo metu, jeigu tai būtina.

Reikia numatyti, kad pacientėms, kurios buvo gydomos lamivudinu ir pastojo, nutraukus lamivudino vartojimą, hepatitas gali pasikartoti.

Žindymas

Remiantis daugiau kaip 200 nuo ŽIV gydytų motinų ir jų kūdikių porų duomenimis, lamivudino koncentracijos motinų, kurios gydomos nuo ŽIV, žindomų kūdikių serume buvo labai mažos (mažiau kaip 4% koncentracijos motinos serume) ir palaipšniui mažėjo iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomam kūdikiui paaugus iki 24 savaičių. Žindomas kūdikis iš viso nuryja labai mažą kiekį lamivudino, todėl ekspozicija kūdikio organizme greičiausiai būna mažesnė už antivirusinį poveikį sukeliančią. Motinos hepatitas B nėra kontraindikacija žindymui, jeigu naujagimiui gimimo metu buvo taikyta tinkama profilaktika nuo hepatito B, ir nėra duomenų, kad maža lamivudino koncentracija motinos piene sukeltų nepageidaujamas reakcijas žindomam kūdikiui. Todėl lamivudinu nuo hepatito B gydomos motinos apsvarsčius kūdikį žindyti gali, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai. Jeigu nepaisant tinkamos profilaktikos motina užkrečia kūdikį HBV, žindymą reikia nutraukti, kad sumažėtų lamivudinui atsparių mutantų atsiradimo kūdikio organizme rizika.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neparodė poveikio patinų ir patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie gimdoje ir (arba) po gimdymo buvo pažeisti nukleozidų analogų (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia perspėti, kad gydymo lamivudinu metu buvo pranešta apie bendrąjį negalavimą ir nuovargį. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir lamivudino nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų ir stebimų nenormalių laboratorinių tyrimų duomenų (išskyrus ALT ir kreatinino fosfokinazės padidėjimą) dažnis buvo toks pat, kaip ir placebo. Dažniausiai minimos nepageidaujamos reakcijos buvo: bendrojo pobūdžio negalavimas, nuovargis, infekcinė kvėpavimo organų liga, diskomfortas gerklėje ir tonzilėse, galvos skausmas, pilvo skausmas ar diskomfortas jame, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau pateiktos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemas ir dažnumą. Dažnis nurodytas tik tų nepageidaujamų reakcijų, kurių pasireiškimas, kaip manoma, galėjo būti bent kiek susijęs su lamivudino vartojimu. Jų dažnis nurodomas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$

iki <1/10), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki <1/100), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki <1/1 000), labai retos (<1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorija dažniausiai nustatyta, remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 1 171 pacientas, kuriems buvo diagnozuotas lėtinis hepatitas B ir kurie vartojo 100 mg lamivudino dozę, duomenimis.

| | |
|---|---|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | |
| Dažnis nežinomas | Trombocitopenija. |
| Imuninės sistemos sutrikimai | |
| Reti | Angioneurozinė edema. |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | |
| Labai dažni | ALT suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių). |
| Gydant lamivudinu ir po lamivudino vartojimo nutraukimo pasireiškė anksčiau pagal ALT suaktyvėjimą serume diagnozuoto hepatito paūmėjimas. Dauguma reiškinų išnyko savaime, vis dėlto labai reti atvejai buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių). | |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | |
| Dažni | Išbėrimas, niežulys. |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | |
| Dažni | Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas |
| Dažni | Raumenų sutrikimai, įskaitant mialgiją ir mėšlungį* |
| Dažnis nežinomas | Rabdomiolizė |

* III fazės tyrimų metu dažnis lamivudino grupėje buvo ne didesnis kaip placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais duomenimis apie vaikų populiacijos pacientus nuo 2 iki 17 metų, naujų saugumo problemų, palyginti su suaugusiaisiais, nepastebėta

Kitos ypatingos populiacijos

Gauti pranešimai apie ŽIV užsikrėtusiems ligoniams pasireiškusių pankreatitą bei periferinę neuropatiją arba paresteziją. Lamivudinu gydomiems lėtinio hepatito B sergantiems pacientams tokio poveikio dažnis buvo toks pat, kaip vartojantiems placebo.

ŽIV užsikrėtusius žmones gydant keliais nukleozido analogais, buvo pranešimų apie laktatinės acidozės, kartais mirtinos, paprastai susijusios su sunkia hepatomegalija ir kepenų riebaline distrofija, atvejus. Retai laktatinė acidozė pasireiškė gydant lamivudinu nuo B hepatito gydomiems ligoniams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūmaus toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė, kad labai didelės lamivudino dozės gyvūnų organams toksinio poveikio nesukėlė. Pakankamai duomenų apie ūminio perdozavimo pasekmes, žmonėms išgėrus šio vaisto, nėra. Mirties atvejų nebuvo, visi pasveiko. Specifinių perdozavimo simptomų ir požymių nepastebėta.

Perdozavimo atveju pacientas turėtų būti stebimas, prireikus taikomas įprastinis palaikomasis gydymas. Kadangi lamivudiną iš organizmo galima pašalinti dialize, zidovudino perdozavimo gydymui galėtų būti panaudota dializė, nors tokie tyrimai nebuvo atliekami.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF05

Lamivudinas yra antivirusinis preparatas, aktyvus prieš hepatito B virusus visuose tiriamuose ląstelių kamienuose ir eksperimentiniu būdu užkrėstuose gyvūnuose.

Lamivudinas yra metabolizuojamas ir virusais užkrėstuose, ir neužkrėstuose ląstelėse iki trifosfato (TF) darinio, kuris yra aktyvi pirminio junginio forma. *In vitro* tyrimų metu trifosfato pusinės eliminacijos periodas kepenų ląstelėse yra 17–19 val. Lamivudino TF veikia kaip HBV virusų polimerazės substratas.

Tolesnis virusinės DNR formavimas yra blokuojamas, kai į jos grandinę ir po to sekantį DNR grandinės užbaigimą įjungiamas lamivudinas-TF.

Lamivudinas-TF normalios ląstelės deoksinukleotido metabolizmo netrikdo. Žinduolių DNR alfa ir beta polimerazes jis slopina silpnai, be to, lamivudinas-TF DNR kiekį ląstelėse keičia nedaug.

Bandiniuose, kuriuose buvo tiriamas lamivudino poveikis mitochondrijų struktūrai, DNR kiekiui bei funkcijai, pastebimų toksinių reiškinių nebuvo. Jo galimybė mažinti DNR kiekį mitochondrijose yra nedidelė, jis nėra negrįžtamai įjungiamas į mitochondrijų DNR ir neveikia kaip mitochondrijų DNR gama polimerazės inhibitorius.

Klinikinė patirtis

Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių kepenų liga yra kompensuota ir organizme yra HBeAg: kontroliniuose klinikiniuose tyrimuose vienerių metų gydymas lamivudinu reikšmingai slopino HBV DNR replikaciją [34–57 % pacientų HBV DNR koncentracija buvo žemesnė, nei nustatoma mėginiais (Abbott Genostics hibridizacijos mėginys (LLOD <1,6 pg/ml)), sunormalino ALT kiekį (40–72 % pacientų), sukėlė HBeAg serokonversiją (išnyko HBeAg ir atsirado HBeAk, išnykus HBV DNR (nustatyta įprastu mėginiu) 16–18 % pacientų), pagerino histologinių tyrimų duomenis (38–52 % pacientų ≥ 2 balais sumažėjo Knodell histologinio aktyvumo indeksas [HAI]), sulėtino fibrozės progresavimą (3–17 % pacientų). Be to, vaistas sulėtino cirozės progresavimą.

Pacientai, kuriems HBeAg serokonversija neįvyko per pradžios vienerių metų trukmės kontrolinius tyrimus, toliau dar 2 metus buvo gydomi lamivudinu, tiltinė fibrozė sumažėjo. Kepenų uždegimas susilpnėjo 41 iš 82 (50 %) pacientų, sirgusių YMDD HBV mutantų, ir 40 iš 56 (71 %) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD HBV mutantų. Tiltinė fibrozė sumažėjo 19 iš 30 (63 %) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų, ir 22 iš 44 (50 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų. Kepenų uždegimas sustiprėjo, lyginant su buvusiu prieš gydymą, 5 % (3/56) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų ir 13 % (11/82) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų. Cirozė progresavo 4 iš 68 (6 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų, o pacientams, kurių organizme nebuvo YMDD, cirozė neprogresavo.

Pratęsto gydymo tyrime (NUCB3018), kuriame dalyvavo pacientai iš Azijos, HBeAg serokonversijos dažnis penktųjų gydymo metų pabaigoje buvo 48 % (28/58), o ALT normalizacijos dažnis – 47 % (15/32). HBeAg serokonversija dažniau įvyko pacientams, kurių padidėjęs ALT kiekis: 77 % (20/26) pacientų, kurių ALT kiekis prieš gydymą buvo >2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Penktųjų tyrimo metų pabaigoje visiems pacientams HBV DNR kiekis, lyginant su buvusiu prieš gydymą, sumažėjo arba tapo nenustatomas.

Kiti tyrimo rezultatai pagal YMDD mutantų būseną yra susumuoti 1 lentelėje.

1 lentelė. 5 metų efektyvumo rezultatai pagal YMDD būklę („Asian“ tyrimas) NUCB3018

| <i>HBV YMDD mutantai</i> | Tiriamųjų % (skaičius) | |
|---|-------------------------------|------------------------|
| | YMDD yra ¹ | YMDD nėra ¹ |
| <u>HBeAg serokonversija</u> | | |
| - Visi tiriamieji | 38 (15/40) | 72 (13/18) |
| - Tiriamieji, kurių ALT ≤1xVNR ² | 9 (1/11) | 33 (2/6) |
| - Tiriamieji, kurių ALT >2xVNR | 60 (9/15) | 100 (11/11) |
| <u>Nenustatoma HBV DNR</u> | | |
| - tyrimo pradžioje ³ | 5 (2/40) | 6 (1/18) |
| - 260 savaitę ⁴ neigiamas | 8 (2/25) | 0 |
| teigiamas<nei tyrimo pradžioje | 92 (23/25) | 100 (4/4) |
| teigiamas>nei tyrimo pradžioje | 0 | 0 |
| <u>ALT normalizacija</u> | | |
| - tyrimo pradžioje ALT normalus | 28 (11/40) | 33 (6/18) |
| ALT padidėjęs | 73 (29/40) | 67 (12/18) |
| - 260 savaitę ALT normalus | 46 (13/28) | 50 (2/4) |
| padidėjęs<nei tyrimo pradžioje | 21 (6/28) | 0 |
| padidėjęs>nei tyrimo pradžioje | 32 (9/28) | 50 (2/4) |

1. HBV YMDD mutantų turintiems priskirti pacientai, kuriems per 5 metus bet kurio kasmetinio patikrinimo metu nustatyta ≥5 % HBV YMDD mutantų virusų. YMDD mutantų neturinčiųjų kategorijai priskirti tie pacientai, kuriems per 5 metus visų kasmetinių tikrinimų metu nustatyta >95 % nepakitusių virusų.

2. Viršutinė normos riba.

3. Abbott Genostics hibridizacijos mėginys (LLOD <1,6 pg/ml)

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

Taip pat gauti ir histologiniai lyginamieji duomenys pagal YMDD mutantų buvimą, tačiau jie surinkti tik per trijų metų laikotarpį. 18 pacientų iš 39 (46 %), kurių organizme buvo YMDD HBV mutantų, nekrozinis-uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 9 iš 39 (23 %) – aktyvumas sustiprėjo. 20 pacientų iš 27 (74 %), kurių organizme nebuvo YMDD tipo HBV, nekrozinis-uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 2 iš 27 (7 %) – sustiprėjo.

Po to, kai įvyksta HBeAg serokonversija, serologinis poveikis ir klinikinė remisija nutraukus gydymą lamivudinu paprastai būna ilgalaikės. Tačiau ir po serokonversijos gali atsirasti recidyvas. Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad pacientų, kuriems anksčiau įvyko serokonversija ir kurie nutraukė gydymą lamivudinu, vėliau 39 % įvyko virusologinis atkrytis. Todėl įvykus HBeAg serokonversijai, pacientai turėtų būti nuolat stebimi, ar išlieka serologinis ir klinikinis poveikis. Pacientams, kuriems neišlieka ilgalaikis serologinis poveikis, reikėtų apsvarstyti galimybę pakartotinai skirti gydymą lamivudinu arba alternatyviu antivirusiniu preparatu, kad būtų atnaujinta HBV klinikinė kontrolė.

Pacientų, kurie 16 savaičių buvo tiriami nutraukus vienerių metų gydymą, lamivudinu gydytiesiems ALT pakilimas buvo dažnesnis negu vartojusiesiems placebo. Pacientų, nutraukusių lamivudino vartojimą 52 savaitę ir tame pat tyrime gavusių placebo viso gydymo kurso metu, ALT pakilimo po

gydymo palyginimas tarp 52 ir 68 savaitės nurodytas 2 lentelėje. Po gydymo nedaugeliui pacientų padidėjo ALT ir bilirubino kiekis. Tokių pacientų procentinė dalis buvo panaši ir lamivudino, ir placebo grupėje.

2 lentelė. ALT pakilimas po gydymo dviejose placebo kontroliuojamose suaugusiųjų studijose

| Anomalios reikšmės | Pacientų, kurių ALT pakilo, skaičius/stebėtų pacientų skaičius* | |
|--|---|---------------|
| | Lamivudinas | Placebas |
| ALT ≥ 2 x už normą | 37/137 (27 %) | 22/116 (19 %) |
| ALT ≥ 3 x už normą [§] | 29/137 (21 %) | 9/116 (8 %) |
| ALT ≥ 2 x už normą, absoliuti ALT reikšmė >500 TV/l | 21/137 (15 %) | 8/116 (7 %) |
| ALT ≥ 2 x už normą, bilirubino > VNR ir ≥ 2 x už normą | 1/137 (0,7 %) | 1/116 (0,9 %) |

* Kiekvienas pacientas gali būti priskirtas prie vienos arba kelių grupių

[§] Pagal modifikuotus PSO kriterijus prilygintinas 3 toksiškumo laipsniui. VNR = viršutinė normos riba

Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių organizme nėra HBeAg

Pradiniai duomenys rodo, kad LHB sergančių pacientų, kurių organizme nėra HBeAg, gydymo lamivudinu efektyvumas yra panašus, kaip ir gydant pacientus, kurių organizme yra HBeAg: po vieno gydymo metų 71 % pacientų HBV DNR sumažėjo žemiau mėginio nustatomas ribos, 67 % pacientų normalizavosi ALT ir 38 % pacientų sumažėjo HAI balai. Nutraukus gydymą lamivudinu, daugumai pacientų (70 %) vėl prasidėjo virusų replikacija. Duomenys gauti iš pratęsto gydymo tyrimo, kuriame HBeAg neturintys pacientai buvo gydomi lamivudinu (NUCAB3017). Šiame tyrime po dviejų gydymo metų 30 pacientų iš 69 (43 %) normalizavosi ALT, 32 pacientams iš 68 (47 %) tapo nebestatoma HBV DNR ir 18 pacientų iš 49 (37 %) sumažėjo nekrozinis-uždegiminis aktyvumas. 14 pacientų iš 22 (64 %), kuriems nenustatyta YMDD HBV mutantų, sumažėjo nekrozinis-uždegiminis aktyvumas, o 1 pacientas iš 22 (5 %) būklė, lyginant su buvusia prieš gydymą, pablogėjo. 4 pacientams iš 26 (15 %), kurių organizme buvo YMDD HBV mutantų, nekrozinis-uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 8 iš 26 (31 %) – sustiprėjo. Nei vienam pacientui abiejose grupėse neišsivystė cirozė.

YMDD mutantų atsiradimo dažnis HBV sergantiems pacientais, ir gydomajam poveikiui

Po vienerių metų monoterapijos lamivudinu maždaug 24 % pacientų atsiranda YMDD mutantų HBV virusų. Po 5 gydymo metų YMDD mutantų HBV padaugėja iki 69 %. YMDD mutantų HBV virusų atsiradimas kai kuriems pacientams siejasi su susilpnėjusiu gydomuoju poveikiu. Tai rodo padidėjusį HBV DNR ir ALT kiekis, lyginant su anksčiau buvusiu, progresuojantys hepatito simptomai ir požymiai ir (arba) blogėjantys nekrozinio-uždegiminio aktyvumo rodikliai. Atsižvelgiant į HBV YMDD mutantų atsiradimo riziką, palaikomoji monoterapija lamivudinu netinka pacientams, kurių serume yra išmatuojamos HBV DNR koncentracijos 24-ąją gydymo savaitę ar vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Retrospektyviojo tyrimo, kuriuo siekta išsiaiškinti veiksnius, susijusius su HBV DNR pokyčiais, duomenimis, 159 azijiečiai, kurių organizme yra HBeAg, buvo gydyti lamivudinu ir stebėti vidutiniškai beveik 30 mėnesių. Pacientams, kurių organizme 6-tą lamivudino vartojimo mėnesį (po 24 savaičių) HBV DNR koncentracijos buvo didesnės kaip 200 kopijų/ml, buvo 60% tikimybė, kad atsiras YMDD mutantų, palyginti su 8% pacientų, kurių HBV DNR koncentracijos 24-tą lamivudino vartojimo savaitę buvo mažesnės kaip 200 kopijų/ml. YMDD mutantų atsiradimo rizika buvo 63% palyginti su 13 % 1000 kopijų/ml ribine verte (NUCB3009 ir NUCB3018).

Patirtis su pacientais, sergančiais dekompensuota kepenų liga

Placebu kontroliuojami tyrimai su pacientais, kuriems yra kepenų dekompensacija, buvo nepriimtini ir nebuvo atliekami. Nektroliuojamų tyrimų metu buvo parodyta, kad prieš transplantaciją arba jos

metu vartojamas lamivudinas veiksmingai slopino HBV DNR, normalizavo ALT. Tęsiant gydymą lamivudinu po transplantacijos, sumažėjo transplantanto užkrėtimas HBV, daugiau sumažėjo HBsAg ir 76—100 % padidėjo vienerių metų išgyvenimo rodiklis.

Kaip ir tikėtasi, dėl kartu pasireiškiančios imunosupresijos YMDD mutantų HBV atsiradimo dažnis po 52 gydymo savaitių buvo didesnis (36—64 %) tiems, kuriems buvo persodintos kepenys, negu imunokompetentiškiems, LHB sergantiems pacientams (14—32 %).

Patirtis su pacientais, sergančiais išplitusia kepenų fibroze arba ciroze

Placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 651 pacientas, sergantis kliniškai kompensuotu lėtiniu B hepatitu ir histologiškai patvirtinta fibroze arba ciroze, nustatyta, kad gydymas lamivudinu (vidutinė trukmė 32 mėnesiai) žymiai sumažino bendrą ligos progresavimo dažnį (34/436, 7,8 % gydant lamivudinu ir 38/215, 17,7 % skiriant placebą, $p=0,001$). Tai rodo pacientų, kuriems yra padidėję Child-Pugh skalės balai (15/436, 3,4 % lyginant su 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) arba vystosi hepatoceliulinė karcinoma (17/436, 3,9 % lyginant su 16/215, 7,4 %, $p=0,047$) žymus santykio sumažėjimas. Lamivudinu gydomiems asmenims, kurių organizme buvo YMDD mutantų HBV DNR, nustatytas didesnis bendras ligos progresavimas, nei tiems, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų HBV (23/209, 11 % ir 11/221, 5 %, atitinkamai). Tačiau asmenis, kurių organizme buvo YMDD, gydant lamivudinu liga progresavo lėčiau, nei skiriant placebo (23/209, 11 % lyginant su 38/214, 18 %). Tyrimo metu patvirtinta HBeAg serokonversija pasiekta 47 % (118/252) lamivudinu gydytų asmenų, o 93 % (320/345) lamivudino gavusių asmenų HBV DNR tapo nebenustatoma (VERSANT [versija 1], bDNR mėginys, LLOD < 0,7 MEq/ml).

Patirtis su vaikais ir paaugliais

Placebu kontroliuojamame tyrime lamivudinas buvo skiriamas 286 kompensuotu LHB sergantiems 2—17 metų vaikams ir paaugliams. Šią grupę daugiausiai sudarė vaikai, sergantys lengvu hepatitu B. 2—11 metų vaikai vartojo po 3 mg/kg kūno svorio (ne daugiau kaip 100 mg) lamivudino kartą per parą, 12 metų ir vyresni paaugliai vartojo 100 mg paros dozę. Tokios dozės reikalingumą reikia pagrįsti papildomai. HBeAg serokonversijos (HBeAg ir HBV DNR išnykimo bei HBeAb atsiradimo) dažnis placebą ir lamivudiną vartojusiųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: po vienerių gydymo metų serokonversija pasireiškė atitinkamai 13 %, t. y. 12 iš 95 gavusių placebą, ir 22 %, t. y. 42 iš 191 gydytų lamivudinu ($p=0,057$). HBV YMDD mutantų virusų atsiradimo dažnis buvo panašus kaip ir suaugusiems: 52 gydymo savaitę atsirado 19 % tiriamųjų ir iki 45 % pacientų, kurie medikamentu nepertraukiamai buvo gydyti 24 mėnesių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Išgertas lamivudinas virškinimo trakte rezorbuojamas gerai, geriant jo biologinis prieinamumas suaugusiesiems yra 80—85 %, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) atsiranda vidutiniškai po valandos (t_{max}). Vartojant terapinę dozę, t.y. po 100 mg kartą per parą, C_{max} būna maždaug 1,1—1,5 µg/ml, mažiausia koncentracija tarp skiriamų dozių – 0,015—0,020 µg/ml.

Lamivudino vartojant valgio metu, t_{max} uždelsiama ir C_{max} būna mažesnė (sumažėja iki 47 %), tačiau lamivudino rezorbicijos apimčiai (pagal plotą po laiko ir koncentracijos kreivę - AUC) įtakos tai nedaro. Taigi lamivudiną galima gerti ir valgio metu, ir nevalgus.

Pasiskirstymas

Į veną injekuoto preparato vidutinis pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg. Terapinių dozių diapazone lamivudino farmakokinetika yra linijinė, su kraujo plazmos baltymais jungiasi mažai. Turimi riboti tyrimų duomenys rodo, jog lamivudino prasiskverbia į centrinę nervų sistemą ir patenka į smegenų skystį. Išgėrus lamivudino, po 2—4 val. jo koncentracijų santykis smegenų skystis/kraujo serumas buvo maždaug 0,12.

Biotransformacija

Iš organizmo lamivudinas išsiskiria daugiausiai per inkstus ekskrecijos būdu nepakitęs. Lamivudino metabolinės sąveikos su kitais vaistais tikimybė yra maža, nes jo nedaug metabolizuojama kepenyse (5—10 %) ir mažai sujungiama su plazmos baltymais.

Eliminacija

Vidutinis sisteminis lamivudino klirensas yra maždaug 0,3 l/val./kg, pusinės eliminacijos periodas - nuo 5 iki 7 val. Daugiausiai išsiskiria nepakitusio lamivudino su šlapimu glomerulinės filtracijos ir aktyvios sekrecijos (organinių katijonų transporto sistema) būdu. Renaliniam klirensui tenka apie 70 % lamivudino eliminacijos.

Ypatingos populiacijos

Tyrimai pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, rodo, jog tai daro įtaką lamivudino eliminacijai. Dozę reikia mažinti, jeigu kreatinino klirensas yra <50 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos pablogėjimas lamivudino farmakokinetikai įtakos nedaro. Turimi riboti ligonių, kuriems persodintos kepenys, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos pablogėjimas nedaro reikšmingos įtakos lamivudino farmakokinetikai, nebent dar būtų sutrikusi inkstų funkcija.

Tyrimai, atlikti su senyvais žmonėmis, kelia prielaidą, kad normaliai senstant ir inkstų veiklai silpstant, tai nedaro kliniškai reikšmingos įtakos lamivudino ekspozicijai, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas yra <50 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lamivudino toksiškumo tyrimai gyvūnams didelėmis dozėmis parodė, kad tai nesukelia didelio toksinio poveikio organams. Nuo vartotų didžiausių dozių nedideliu laipsniu pakito kepenų ir inkstų funkciniai rodikliai, kartu retkarčiais sumažėdavo gyvūnų kepenų svoris. Nustatyta, kad daugiausiai tikėtinas, turintis klinikinės reikšmės, yra eritrocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Klinikinių tyrimų metu šie reiškiniai nebuvo dažni.

Lamivudinas nebuvo mutageniškas tyrimuose su bakterijomis, tačiau, kaip ir daugelis kitų nukleozidų analogų, *in vitro* atliekamuose citogenetiniuose tyrimuose ir tyrimuose su pelių limfoma parodė šį poveikį. Lamivudinas nebuvo genotoksiškas *in vivo* vartojant tokias dozes, nuo kurių koncentracija kraujo plazmoje tampa maždaug 60—70 kartų didesnė už klinikines terapines koncentracijas. Kadangi tyrimų *in vitro* metu pastebėtas mutageninis lamivudino poveikis tyrimais *in vivo* nepatvirtintas, galima daryti išvadą, kad jis nesukels genotoksinio pavojaus gydomiems pacientams.

Tyrimų su gyvūnais metu nestebėtas teratogeniškas ar koks nors poveikis moterų bei vyrų vaisingumui. Lamivudinas, skiriamas trušiams dozėmis, kurios gali būti prilyginamos skiriamoms žmonėms, letališkai veikia embrioną ankstyvuju nėštumo periodu, tačiau skiriamas žiurkėms net ir labai didelėmis dozėmis, minėtu poveikiu nepasižymi.

Ilgalaikiai lamivudino kancerogeniškumo su žiurkėmis ir pelėmis tyrimai neparodė jo kancerogeninio potencialo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksietilkrakmolo natrio druska (A tipo)

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 3cP

Hipromeliozė 6cP

Titano dioksidas

Makrogolis 400

Polisorbatas 80

Geltonasis geležies oksidas

Raudonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės:

Baltos matinės PVC/PVdC-aliuminio lizdinės plokštelės

Pakuočių dydžiai: 28, 30, 84 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Talpyklės:

Baltos matinės HDPE talpyklės su matiniu baltu polipropileno vaikų neatidaromu uždoriu ir atpažinimo įspaudu.

Pakuotės dydis - 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/566/001 – 28 tabletės

EU/1/09/566/002 – 30 tablečių

EU/1/09/566/003 – 84 tabletės

EU/1/09/566/004 – 100 tablečių

EU/1/09/566/005 - 60 tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine Teva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Lamivudinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės:
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Vidinė pakuotė (lizdinės plokštelės folija)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine Teva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Lamivudinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

TEVA B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Tablečių talpyklė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamivudine Teva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Lamivudinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tablečių talpyklė:
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/566/005 - 60 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė pakuotė (kartono dėžutė):
Lamivudine Teva 100 mg

Vidinė pakuotė (buteliuko etiketė):
Jei nėra išorinės pakuotės
Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė pakuotė (kartono dėžutė):
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

Vidinė pakuotė (buteliuko etiketė):
Jei nėra išorinės pakuotės
<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė pakuotė (kartono dėžutė):
PC:
SN:
NN:

Vidinė pakuotė (buteliuko etiketė):
Jei nėra išorinės pakuotės
<PC:

SN:
NN:>

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lamivudine Teva 100 mg plėvele dengtos tabletės

Lamivudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lamivudine Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lamivudine Teva
3. Kaip vartoti Lamivudine Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lamivudine Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lamivudine Teva ir kam jis vartojamas

Lamivudine Teva veiklioji medžiaga yra lamivudinas.

Lamivudine Teva gydoma ilgalaikė (lėtinė) hepatito B infekcija suaugusiesiems.

Lamivudine Teva yra antivirusinis vaistas, slopinantis hepatito B virusus, kuris priklauso vaistų, vadinamų *nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Hepatito B virusas užkrečia kepenis, sukelia ilgalaikę (lėtinę) kepenų infekcinę ligą ir gali sukelti kepenų pažaidą. Lamivudine Teva gali vartoti žmonės, kurių kepenys pažeistos, bet vis dar funkcionuoja (*kompensuota kepenų liga*).

Gydymas Lamivudine Teva gali sumažinti hepatito B virusų kiekį organizme. Dėl to gali sumažėti kepenų pažeidimas ir pagerėti jų funkcija. Ne kiekvienas žmogus vienodai reaguoja į gydymą Lamivudine Teva Gydytojas stebės Jūsų gydymo veiksmingumą reguliariai tirdamas Jūsų kraują.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lamivudine Teva

Lamivudine Teva vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).

➔ Jeigu galvojate, kad taip yra, **kreipkitės į savo gydytoją.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Lamivudine Teva arba kitus panašius vaistus vartojantiems žmonėms būna didesnė sunkaus šalutinio poveikio rizika. Jums reikia žinoti apie papildomą riziką:

- **jeigu kada nors sirgote kitokio tipo kepenų liga, pavyzdžiui, hepatitu C;**
- **jeigu turite daug antsvorio (ypač, jeigu esate moteris).**

Jeigu yra tokių aplinkybių, pasakykite savo gydytojui. Vartojant vaistus, Jums gali prireikti papildomų patikrų, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos apie šią riziką žr. 4 skyriuje.

Be gydytojo nurodymo Lamivudine Teva vartojimo nutraukti negalima, nes kyla hepatito pasunkėjimo rizika., Jūsų gydytojas sveikatos būklę stebės mažiausiai dar keturis mėnesius, kad patikrintų, ar nekyla kokių nors problemų. Tai reiškia, kad Jūsų gydytojas ims kraujo mėginius, kad patikrintų, ar nepadidėjo kurių nors kepenų fermentų aktyvumas, o tai gali rodyti kepenų pažeidimą. Daugiau informacijos apie tai, kaip vartoti Lamivudine Teva, žr. 3 skyriuje.

Atkreipkite dėmesį, ar neatsiranda svarbių simptomų

Kai kuriems vaistus nuo hepatito B infekcijos vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Jums reikia žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, vartodami Lamivudine Teva.

➔ **Perskaitykite informaciją skyrelyje „Kitas galimas hepatito B gydymo**
vaisto pakuotės lapelio 4 skyriuje.

□ alutinis poveikis

Apsaugokite kitus žmones

Hepatito B infekcija užsikrečiama lytinių santykių su užsikrėtusiu žmogumi metu arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis su kitais žmonėmis injekcinėmis adatomis). Lamivudine Teva neužkerta kelio perduoti hepatito B infekciją kitiems žmonėms. Kad apsaugotumėte kitus žmones nuo užkrėtimo hepatito B infekcija:

- oralinių ar prasiskverbiamųjų lytinių santykių metu **naudokite prezervatyvus;**
- **nerizikuokite užkrėsti per kraują** – pavyzdžiui, nesikeiskite injekcinėmis adatomis su kitais žmonėmis.

Yra veiksminga vakcina, sauganti žmones, kuriems yra rizika tapti užkrėstais hepatito B virusu.

Kiti vaistai ir Lamivudine Teva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartodami Lamivudine Teva pradėsite vartoti naują vaistą, nepamirškite apie tai pasakyti gydytojui arba vaistininkui.

Kartu su Lamivudine Teva negalima vartoti šių vaistų:

- vaistų (dažniausiai skysčių), kurių sudėtyje yra sorbitolio ir kitų cukraus alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio ar maltitolio), jeigu vartojama reguliariai;
 - kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, kuriais gydoma nuo **ŽIV infekcijos** (kartais vadinamos *AIDS* virusu);
 - emtricitabino, kuriuo gydoma nuo **ŽIV** arba **hepatito B infekcijos**.
 - kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.
- ➔ Jeigu esate gydomas kuriuo nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti

➔ **nedelsdama aptarkite su savo gydytoju** Lamivudine Teva vartojimo nėštumo metu riziką ir naudą.

Be gydytojo nurodymo vaisto vartojimo nutraukti negalima.

Žindymo laikotarpis

Lamivudine Teva gali prasiskverbti į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį

➔ prieš vartodama Lamivudine Teva, **pasitarkite su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lamivudine Teva gali sukelti nuovargį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

➔ Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų kol nebūsate tikras, jog esate nepaveiktas(-a).

3. Kaip vartoti Lamivudine Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją

Lamivudine Teva padės kontroliuoti hepatito B infekciją. Norėdami kontroliuoti infekciją ir sustabdyti ligos progresavimą, šį vaistą turite gerti kiekvieną dieną.

➔ **Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją ir nenutraukite Lamivudine Teva vartojimo** be gydytojo nurodymo.

Kiek tablečių reikia gerti?

Įprasta dozė yra viena Lamivudine Teva tabletė (100 mg lamivudino) vieną kartą per parą.

Gydytojas gali skirti mažesnę dozę, jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla. Tiekiamas geriamasis Lamivudine Teva tirpalas žmonėms, kuriems reikia vartoti mažesnę už įprastą Lamivudine Teva dozę arba kurie negali nuryti tablečių.

➔ Jeigu yra tokių aplinkybių, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

Jeigu jau vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, vartojamo nuo ŽIV infekcijos, gydytojas ir toliau Jums skirs didesnę dozę (dažniausiai 150 mg du kartus per parą), nes Lamivudine Teva sudėtyje esančios lamivudino dozės neužtenka nuo ŽIV infekcijos. Jeigu planuojate keisti savo gydymą nuo ŽIV, tai pirmiausia aptarkite su savo gydytoju.

Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu. Lamivudine Teva galima gerti valgant arba be maisto.

Ką daryti pavartojus per didelę Lamivudine Teva dozę?

Atsitiktinai išgėrus per daug Lamivudine Teva, mažai tikėtina, kad kils rimtų problemų. Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug šio vaisto, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui arba kreipkitės pagalbos į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Lamivudine Teva

Pamiršus išgerti vaisto dozę, ją reikia išgerti iš karto prisiminus., Vėliau reikia tęsti gydymą įprasta tvarka. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Nenutraukite Lamivudine Teva vartojimo

Nepasitarus su gydytoju, Lamivudine Teva vartojimo nutraukti negalima. Kyla rizika, kad hepatitas pasunkės pasunkės (žr. 2 skyrių). Baigus Lamivudine Teva vartojimą, Jūsų gydytojas Jus stebės ne trumpiau kaip keturis mėnesius, ar neatsiranda kokių nors problemų. Tai reiškia, kad bus imami kraujo mėginiai ištyrimui dėl bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo, kuris gali rodyti kepenų pažeidimą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Be Lamivudine Teva šalutinio poveikio, kuris yra išvardytas toliau, hepatito B gydymo metu gali pasireikšti kitos būklės.

- ➔ Labai svarbu perskaityti informaciją skyrelyje „Kitas galimas hepatito B gydymo šalutinis poveikis“.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo dažnai pranešta klinikinių Lamivudine Teva tyrimų metu, buvo nuovargis, kvėpavimo takų infekcijos, nemalonus pojūtis gerklėje, galvos skausmas, skrandžio skausmas ar nemalonus pojūtis jame, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kepenų ir raumenyse besigaminančių fermentų aktyvumo padidėjimas (žr. *toliau*).

Alerginės reakcijos

Jos pasireiškia retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Požymiai yra:

- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
 - rijimo arba kvėpavimo pasunkėjimas.
- ➔ Jeigu atsiranda tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Nutraukite Lamivudine Teva vartojimą.**

Šalutinis poveikis, kurį (kaip manoma) sukelia Lamivudine Teva

Labai dažnas šalutinis poveikis (jis gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių), kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- kai kurių kepenų fermentų (*transaminazių*) suaktyvėjimas, kuris gali būti kepenų uždegimo ar pažaidos požymis.

Dažnas šalutinis poveikis (jis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių) yra

- raumenų mėšlungis ir raumenų skausmai.
- kurios nors kūno dalies odos išbėrimas arba dilgėlinė.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- raumenyse besigaminančio fermento (*kreatinfosfokinazės*) suaktyvėjimas, kuris gali būti audinių pažaidos požymis.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis pasireiškė labai mažai daliai žmonių, bet jo tikslus dažnis nežinomas

- raumenų audinio irimas;
- kepenų ligos pasunkėjimas nutraukus gydymą Lamivudine Teva arba gydymo metu pasireiškus hepatito B virusų atsparumui Lamivudine Teva. Tai kartais gali baigtis kai kurių žmonių mirtimi;
- pieno rūgšties acidozė (žr. *kitame poskyryje „Kitas galimas gydymo nuo hepatito B sukeltas šalutinis poveikis“*).

Šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- ląstelių, kurios dalyvauja kraujo krešėjime, skaičiaus sumažėjimas (*trombocitopenija*).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis,

- ➔ **(net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

Kitas galimas gydymo nuo hepatito B sukeltas šalutinis poveikis

Lamivudine Teva ir panašūs vaistai (NATI) hepatito B gydymo metu gali sukelti kitas būkles.

Pieno rūgšties acidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis

Kai kuriems Lamivudine Teva ar kitus panašius vaistus (NATI) vartojantiems žmonėms gali pasireikšti būklė, vadinama pieno rūgšties acidoze, ir kartu padidėti kepenys.

Pieno rūgšties acidozė sukelia pieno rūgšties kaupimasis organizme. Taip atsitinka retai. Jeigu taip atsitinka, ši būklė paprastai pasireiškia po kelių gydymo mėnesių. Ji gali kelti pavojų gyvybei, sukeldama vidaus organų funkcijos nepakankamumą.

Didesnė pieno rūgšties acidozės atsiradimo tikimybė yra kepenų liga sergantiems ar nutukusiems (daug antsvorio turintiems) žmonėms, ypač moterims.

Pieno rūgšties acidozės simptomai yra:

- **gilus, dažnas, pasunkėjęs kvėpavimas;**
- **mieguistumas;**
- galūnių **nutirpimas** arba **silpnumas;**
- **pykinimas** (blogavimas), **vėmimas** (šleikštulys);
- **pilvo skausmas.**

Gydymo metu Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda pieno rūgšties acidozės požymių. Jeigu pasireiškia kuris nors anksčiau išvardytas simptomas arba kurie nors simptomai kelia Jums nerimą:

➔ **kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lamivudine Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės, kartono dėžutės ar lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus tabletes išvaizdos pokyčių, Lamivudine Teva vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lamivudine Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lamivudinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje jo yra 100 mg.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska (A tipo), magnio stearatas. Tabletės plėvelė: hipromeliozė 3cP, hipromeliozė 6cP, titano dioksidas (E171), makrogolis, polisorbatas 80, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Lamivudine Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Oranžinė kapsulės formos abipusiai išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „L 100“, o kita pusė lygi.

Lamivudine Teva išleidžiamas lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 28, 30, 84 arba 100 tablečių arba HDPE talpyklėmis, kuriose yra 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės Jūsų šalyje.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Vengrija

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

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
Finnland
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>