

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine Teva 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Oranža, kapsulas formas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete – vienā pusē ar gravējumu "L 100" un gluda otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lamivudine Teva ir indicēts kompensēta hroniska hepatīta B ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība ar pierādītu aktīvu vīrusa replikāciju, pastāvīgi paaugstinātu seruma alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeni un histoloģiski pierādītu aktīvu aknu iekaisumu un/vai fibrozi. Lamivudīna terapijas uzsākšana var tikt apsvērta tikai gadījumos, kad terapija ar alternatīvu pretvīrusu līdzekli, kam ir augstāka ģenētiskā barjera, nav pieejama vai piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- dekompensēta aknu slimība – lietošanai kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Lamivudine Teva jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze hroniska hepatīta B ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Lamivudine Teva deva ir 100 mg vienu reizi dienā.

Lai samazinātu rezistences risku un panāktu ātru vīrusu supresiju, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību lamivudīns vienmēr jālieto kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu.

Terapijas ilgums

Optimālais terapijas ilgums nav zināms.

- Pacientiem ar HBeAg pozitīvu hronisku hepatītu B (HHB) bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz 6 - 12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBeAg serokonversija (HBeAg un HBV DNS zudums ar HBe antivielu noteikšanu), lai samazinātu viroloģiska

recidīva risku, vai līdz HBsAg serokonversijai vai līdz terapija kļūst neefektīva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc terapijas pārtraukšanas ir regulāri jākontrolē AlAT un HBV DNS līmenis serumā, lai atklātu iespējama vēlīna viroloģiska recidīva rašanos.

- Pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB (pirms-serdes mutāciju) bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz saņemti pierādījumi, ka terapija vairs nav efektīva. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā ieteicama regulāra novērtēšana, lai apstiprinātu, ka izvēlētajā terapijas turpināšana pacientam joprojām ir piemērota.
- Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi un aknu transplantācijas recipientiem terapijas pārtraukšana netiek rekomendēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja lamivudīna lietošana tiek pārtraukta, pacienti periodiski jānovēro, lai noteiktu iespējamās hepatīta recidīva pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā rezistence

Pacientiem, kuriem ir HBeAg pozitīvs vai HBeAg negatīvs HHB, HBV YMDD (tirozīna-metionīna-aspartāta-aspartāta ķēdes) mutācijas rašanās var izraisīt terapeitiskās atbildes reakcijas mazināšanos pret lamivudīnu; par to liecina HBV DNS un AlAT līmeņa paaugstināšanās, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā. Lai mazinātu rezistences risku pacientiem, kas saņem lamivudīnu monoterapijas veidā, saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām ir jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana, ja HBV DNS līmenis serumā saglabājas nosakāms pēc 24 nedēļas ilgas vai ilgākas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstējot pacientus, kuriem ir vienlaicīga HIV infekcija un kuri saņem vai plāno saņemt ārstēšanu ar lamivudīnu vai lamivudīna-zidovudīna kombināciju, jāsaņem HIV infekcijas ārstēšanai parakstītā lamivudīna deva (parasti pa 150 mg divreiz dienā kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem).

Īpašas pacientu grupas

Nieru bojājums

Pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu nieru bojājumu samazinātā renālā klīrensa dēļ palielinās lamivudīna koncentrācija serumā (AUC). Tādēļ pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min deva jāsamazina. Lamivudīna Teva nav piemērots lietošanai pacientiem, kuriem nepieciešamas devas zemākas par 100 mg.

Pieejamie dati par pacientiem, kuriem tika veikta intermitējoša hemodialīze (4 stundu dialīze 2-3 reizes nedēļā vai mazāk), liecina, ka pēc lamivudīna pirmās devas samazināšanas atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam turpmāka devas pielāgošana dialīzes laikā nav nepieciešama.

Aknu bojājums

Dati, kas iegūti par pacientiem ar aknu bojājumu, tai skaitā pacientiem ar aknu slimību beigu stadijā, kuri gaida transplantāciju, liecina, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Pamatojoties uz šiem datiem, pacientiem ar aknu bojājumu devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien to nepavada arī nieru bojājums.

Gados vecāki cilvēki

Normālam novecošanās procesam, ko pavada nieru darbības pavājināšanās, nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo lamivudīna iedarbību gados vecākiem pacientiem, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min.

Pediātriskā populācija

Lamivudine Teva drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.4. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lamivudine Teva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatīta paasināšanās

Paasinājums terapijas laikā

Spontāna hroniska hepatīta B paasināšanās notiek relatīvi bieži un tai raksturīga pārejoša AlAT līmeņa paaugstināšanās serumā. Pēc pretvīrusu terapijas uzsākšanas, pazeminoties HBV DNS līmenim serumā, dažiem pacientiem var paaugstināties AlAT līmenis serumā. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību reizē ar šo AlAT līmeņa paaugstināšanos serumā parasti nenovēro paaugstinātu bilirubīna koncentrāciju serumā vai aknu dekompensācijas pazīmes.

Pagarinātas terapijas laikā ir identificētas HBV vīrusu subpopulācijas (HBV YMDD mutācija) ar samazinātu jutību pret lamivudīnu. Dažiem pacientiem YMDD HBV mutācijas attīstība var izraisīt hepatīta paasinājumu, ko primāri nosaka pēc seruma AlAT paaugstināšanās un HBV DNS atkārtotas rašanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir YMDD HBV mutācija, saskaņā ar terapijas vadlīnijām jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paasinājums pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu, novērots akūts hepatīta paasinājums, ko parasti atklāj pēc AlAT līmeņa paaugstināšanās serumā un atkārtotas HBV DNS parādīšanās. Kontrolētos III fāzes pētījumos, veicot novērošanu bez aktīvas ārstēšanas, AlAT līmeņa paaugstināšanās (vairāk nekā 3 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums pēc ārstēšanas bija lielāks tiem pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu (21%), nekā tiem, kuri saņēma placebo (8%). Taču pacientu daļa, kuriem AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc ārstēšanas bija saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, bija maza un abās ārstēšanas grupās līdzīga. Vairāk informācijas par AlAT līmeņa paaugstināšanās biežumu pēc ārstēšanas skatīt 3. tabulā 5.1. apakšpunktā. Ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem vairumā gadījumu AlAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota laikā no 8. līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas. Vairums gadījumu bija pašierobežojoši, tomēr ir konstatēti daži letāli iznākumi. Ja Lamivudine Teva terapija tiek pārtraukta, pacienti regulāri jānovēro gan klīniski, gan veicot seruma aknu funkcionālos testus (AlAT un bilirubīna līmeni) vismaz četrus mēnešus un vēlāk pēc klīniskām indikācijām.

Paasinājums pacientiem ar dekompensētu cirozi

Transplantātu recipientiem un pacientiem ar dekompensētu cirozi pastāv lielāks aktīvas vīrusa replikācijas risks. Sakarā ar kritisku aknu funkciju šiem pacientiem hepatīta reaktivācija, pārtraucot lamivudīna lietošanu vai efektivitātes zudums terapijas laikā, var izraisīt smagu un pat letālu dekompensāciju. Šiem pacientiem terapijas laikā jākontrolē klīniskie, virusoloģiskie un seroloģiskie rādītāji, kas saistīti ar hepatītu B, aknu un nieru funkcijas un antivirālā atbilde (vismaz reizi mēnesī) un, ja terapija kāda iemesla dēļ tiek pārtraukta, vismaz 6 mēnešus pēc

tās. Pie laboratoriskajiem rādītājiem, ko nepieciešams kontrolēt, pieder (kā minimums) seruma AIAT, bilirubīns, albumīns, urīnvielas slāpeklis asinīs, kreatinīns un virusoloģiskais stāvoklis: HBV antigēns/antiviela un seruma HBV DNS koncentrācija, ja iespējams. Pacientiem, kuriem terapijas laikā vai pēc tās rodas aknu mazspējas pazīmes, pēc vajadzības šie rādītāji jākontrolē biežāk.

Nav pietiekami daudz datu par lamivudīna terapijas atsākšanas ieguvumu pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas parādās hepatīta recidīva pazīmes.

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai. Galvenās ziņotās blakusparādības bija hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija), vielmaiņas traucējumi (hiperlipidēmija). Ir ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Neiroloģiskie traucējumi var būt pārejoši vai paliekoši. Katram bērnam, kurš *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai, jāveic klīniska un laboratoriska novērošana un attiecīgu pazīmju vai simptomu gadījumā tie pilnībā jāizmeklē, lai konstatētu iespējamu mitohondriju disfunkciju.

Pediātriskā populācija

Lamivudīns ir lietots bērniem (no 2 gadu vecuma) un pusaudžiem ar kompensētu hronisku hepatītu B. Tomēr, tā kā dati ir ierobežoti, lamivudīna lietošana šai pacientu grupai pašlaik netiek ieteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Delta hepatīts vai C hepatīts

Lamivudīna efektivitāte pacientiem, kuriem ir Delta hepatīta vai hepatīta C koinfekcija, nav pierādīta, tādēļ jāievēro piesardzība.

Imūnsupresīva terapija

Dati par lamivudīna lietošanu HBeAg negatīviem (pirms-serdes mutāciju) pacientiem un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem arī imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā audzēju ķīmijterapiju, ir ierobežoti. Šādiem pacientiem lamivudīns jālieto piesardzīgi.

Uzraudzība

Lamivudīna Teva terapijas laikā pacienti ir regulāri jānovēro. AIAT un HBV DNS līmenis serumā jānosaka ik trīs mēnešus, un HBeAg pozitīviem pacientiem HBeAg jānosaka ik sešus mēnešus.

HIV koinfekcija

Ārstējot pacientus ar HIV koinfekciju, kuri pašlaik lieto vai kuriem tiek plānots terapijā izmantot lamivudīnu vai lamivudīna - zidovudīna kombināciju, jā saglabā HIV ārstēšanai paredzētā lamivudīna deva (parasti 150 mg divas reizes dienā, kombinējot ar citiem antiretrovīrusu preparātiem). Pacientiem ar HIV koinfekciju, kuriem nav nepieciešama antiretrovīrusu terapija, pastāv HIV mutācijas risks, hroniska hepatīta B ārstēšanā izmantojot lamivudīnu vienu pašu.

B hepatīta transmisija

Nav datu par augļa inficēšanos ar hepatīta B vīrusu no mātes organisma, ja sieviete grūtniecības laikā lieto lamivudīnu. Zīdaiņiem jāveic hepatīta B vīrusa standartvakcinācija.

Pacienti jābrīdina, ka nav pierādīts, ka lamivudīna terapija samazina vīrusu hepatīta transmisijas risku uz apkārtējiem, tāpēc joprojām jāievēro attiecīgi piesardzības pasākumi.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Lamivudīna Teva nedrīkst lietot kombinācijā ar jebkādam citām lamivudīnu saturošām zālēm vai emtricitabīnu saturošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgviela

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metaboliskā mijiedarbība ir maz ticama sakarā ar ierobežotu metabolismu un saistīšanos ar plazmas proteīniem, kā arī neizmainītas vielas gandrīz pilnīgu izdalīšanos caur nierēm.

Lamivudīns pārsvarā eliminējas aktīvas organisku katjonu sekrēcijas veidā. Jāapsver iespējamā mijiedarbība, lietojot to kopā ar citām zālēm, īpaši, ja to galvenais eliminācijas veids ir aktīva renāla ekskrecija ar organisku katjonu transporta sistēmas palīdzību, kā, piemēram, trimetoprimam. Citas zāles (piemēram, ranitidīns, cimetidīns) tikai daļēji eliminējas šādā ceļā, un tiem mijiedarbība ar lamivudīnu nav pierādīta.

Vielām, kas pārsvarā izdalās aktīvas organisku anjonu sekrēcijas ceļā vai glomerulāras filtrācijas ceļā, ir maz ticama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar lamivudīnu. 160 mg/800 mg trimetoprīma/sulfametoksazola lietošana palielināja lamivudīna ekspozīciju par apmēram 40%. Lamivudīns neietekmēja trimetoprīma vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Tomēr, ja pacientam nav nieru bojājuma, lamivudīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojojot zidovudīnu vienlaikus ar lamivudīnu, tika novērota neliela zidovudīna C_{max} palielināšanās (par 28%), tomēr kopējā koncentrācija (AUC) būtiski nemainījās. Zidovudīns neietekmēja lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietojot lamivudīnu un alfa interferonu, farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro. Lietojot lamivudīnu kopā ar bieži pielietotiem imūnsupresīvām zālēm (piemēram, ciklosporīnu A), klīniski nozīmīga nelabvēlīga mijiedarbība netika novērota. Tomēr oficiāli pētījumi par mijiedarbību nav veikti.

Emtricitabīns

Līdzīgu īpašību dēļ Lamivudīna Teva nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, piemēram, ar emtricitabīnu. Turklāt Lamivudīna Teva nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kuras satur lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kladribīns

In vitro lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sorbīts

Sorbīta šķīduma (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) un vienas 300 mg devas lamivudīna (pieaugušu HIV pacientu dienas deva) šķīduma iekšķīgai lietošanai vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija no devas atkarīgs lamivudīna iedarbības (AUC_{∞}) samazinājums par 14%, 32% un 36% un lamivudīna C_{max} samazinājums par 28%, 52% un 55% pieaugušajiem. Ja iespējams, jāizvairās no Lamivudine Teva ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Lamivudīna pētījumi ar dzīvniekiem liecina par biežākiem embriju agrīnas bojāejas gadījumiem trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka lamivudīns šķērso placentāro barjeru cilvēka organismā.

Par cilvēkiem pieejamie dati no Pretretrovīrusu grupas zāļu grūtniecības reģistra, kurā apkopota informācija par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles pirmajā trimestrī, un par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par patoloģijas izraisītu iedarbību vai ietekmi uz augli vai jaundzimušo. Mazāk nekā 1% šo sieviešu tika ārstēta HBV infekcija, bet lielākajai daļai tika ārstēta HIV infekcija, lietojot šīs zāles lielākā devā un kopā ar citām zālēm. Lamivudine Teva var lietot grūtniecības laikā, ja ir klīniska nepieciešamība.

Ja pacientes tiek ārstētas ar lamivudīnu un zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ir jāapsver hepatīta recidīva iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz informāciju par HIV ārstēšanu 200 mātes/bērna pāriem, zīdaiņiem, kuru mātes zīdīšanas perioda laikā saņēmušas terapiju pret HIV, lamivudīna koncentrācija serumā ir ļoti maza (mazāk nekā 4% no koncentrācijas mātes serumā) un pakāpeniski samazinās līdz nenosakāmam līmenim, ar krūti barotam zīdaiņim sasniedzot 24 nedēļu vecumu. Kopējais lamivudīna daudzums, ko uzņem ar krūti barots zīdaiņis, ir ļoti mazs, tādēļ visticamāk sasniegtā lamivudīna koncentrācija būs ar suboptimālu pretvīrusu ietekmi. B hepatīts mātei nav kontrindikācija barošanai ar krūti, ja dzemdību laikā tiek veikta B hepatīta profilaksei atbilstoša jaundzimušā aprūpe, un nav pierādījumu, ka maza lamivudīna koncentrācija mātes pienā izraisa nevēlamās blakusparādības zīdaiņim. Tādēļ, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei, var apsvērt bērna barošanu ar krūti, ja māte zīdīšanas periodā saņem lamivudīna terapiju pret HBV. Ja, neraugoties uz adekvātu profilaksi, HBV no mātes ticis nodots bērnam, jāapsver barošanas ar krūti pārtraukšana, lai mazinātu pret lamivudīnu rezistentu HBV mutāciju rašanās risku zīdaiņim.

Fertilitāte

Reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka terapijas laikā ar lamivudīnu ziņots par savārgumu un nogurumu. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un lamivudīna iespējamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību un laboratoro izmaiņu (izņemot AlAT and KFK līmeņa paaugstināšanos, skatīt tālāk) biežums placebo un lamivudīna grupas pacientiem bija līdzīgs. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija vispārējs vājums un nogurums, elpceļu infekcijas, rīkles un mandeļu kairinājums, galvassāpes, diskomforta sajūta un sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, sakārtotas pēc organisma sistēmām un sastopamības biežuma. Sastopamības kategorijas norādītas tikai tām blakusparādībām, kurām ir vismaz iespējama cēloniska saistība ar lamivudīnu. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Nevēlamām blakusparādībām piešķirtās sastopamības kategorijas galvenokārt pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos, kuros kopumā 1171 pacients ar hronisku hepatītu B saņēma lamivudīnu 100 mg devā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	Laktacidoze
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Angioneirotiskā tūska
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	AlAT līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ir ziņojumi par hepatīta paasinājumiem terapijas laikā un pēc lamivudīna atcelšanas, kas galvenokārt tika atklāti, konstatējot AlAT līmeņa paaugstināšanos serumā. Vairums no gadījumiem bija pašierobežojoši, tomēr ļoti reti tika novēroti arī letāli iznākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).	
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	KFK līmeņa paaugstināšanās
Bieži	Muskuļu bojājumi, tai skaitā mialģija un krampji*
Nav zināmi	Rabdomiolīze

* III fāzes pētījumos lamivudīna terapijas grupā novērotais sastopamības biežums nepārsniedza to, kas novērots placebo grupā

Pediatrikā populācija

Ņemot vērā mazo datu apjomu par bērniem vecumā no 2 līdz 17 gadiem, nav atklāta jauna drošuma informācija, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar HIV infekciju ir ziņots par pankreatīta un perifēras neiropātijas (vai parestēzijas) gadījumiem. Pacientiem ar hronisku hepatītu B netika novērotas šādu gadījumu rašanās biežuma atšķirības, ārstējot tos ar placebo vai lamivudīnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc akūtas lamivudīna pārdozēšanas nav identificētas specifiskas pazīmes vai simptomi, izņemot tos, kas uzskaitīti kā nevēlamas blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un pēc nepieciešamības jāpielieto parastā balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā varētu veikt ilgstošu hemodialīzi, lai gan šī iespēja nav pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF05.

Darbības mehānisms

Lamivudīns ir pretvīrusu līdzeklis, kas darbojas pret hepatīta B vīrusu visās pētītajās šūnu rindās un eksperimentāli inficētos dzīvniekos.

Lamivudīns gan inficētajās, gan neinficētajās šūnās metabolizējas par trifosfāta (TF) atvasinājumu, kas ir pirmvielas aktīvā forma. Trifosfāta intracelulārais eliminācijas pusperiods hepatocītos *in vitro* ir 17-19 stundas. Lamivudīna TF darbojas kā HBV vīrusa polimerāzes substrāts.

Lamivudīna TF, iekļaujoties DNS ķēdē un sekojoši to pārtraucot, bloķē turpmāko vīrusa DNS veidošanos.

Lamivudīna TF nekavē normālu šūnu dezoksīnukleotīda metabolismu. Tas nedaudz inhibē zīdītāju DNS alfa un beta polimerāzes. Bez tam lamivudīna TF ir neliela ietekme uz DNS daudzumu zīdītāju šūnā.

Raudzēs par darbīgās vielas ietekmi uz mitohondriju struktūru un DNS daudzumu un funkciju, lamivudīns neradīja nozīmīgu toksisku ietekmi. Tas ļoti nedaudz mazināja DNS daudzumu mitohondrijos, tas neiekļaujas mitohondriju DNS pastāvīgi un nedarbojas kā mitohondriju DNS gamma polimerāzes inhibitors.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HBeAg pozitīvu HHB un kompensētu aknu slimību
Kontrolētos pētījumos 1 gadu ilga terapija ar lamivudīnu ievērojami nomāca HBV DNS replikāciju (34-57% pacientu rādītāji bija zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa (Abbott Genostics šķīduma hibridizācijas tests, zemākais nosakāmais līmenis <1,6 pg/ml)), normalizēja AIAI līmeni (40-72% pacientu), inducēja HBeAg serokonversiju (HBeAg zudums un HBeAg noteikšana ar HBV DNS zudumu [parastajos izmeklējumos], 16-18% pacientu), uzlaboja histoloģiskos rādītājus (38-52% pacientu Knodell histoloģiskās aktivitātes

indekss [HAI] samazinājās vismaz par 2 punktiem) un samazināja fibrozes progresēšanu (3-17% pacientu) un pāreju cirozē.

Lamivudīna terapijas turpināšana vēl 2 gadus pacientiem, kuri nesaņiedza HBeAg serokonversiju pirmajā kontrolētā pētījuma gadā, radīja turpmāku tiltveida fibrozes uzlabošanu. No pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 41/82 (50%) pacientu samazinājās aknu iekaisums un 40/56 (71%) pacientu ar HBV ne-YMDD mutāciju bija uzlabošanās. Tiltveida fibrozes uzlabošanu novēroja 19/30 (63%) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 22/44 (50%) pacientu ar YMDD. Pieciem procentiem (3/56) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 13% pacientu (11/82) ar YMDD mutāciju novēroja aknu iekaisuma pasliktināšanos, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Fibrozes pāreju cirozē novēroja 4/68 (6%) pacientu ar YMDD mutāciju, bet nevienam pacientam ar ne-YMDD mutāciju.

Paplašinātas terapijas pētījumā ar aziātu grupas pacientiem (NUCB3018) HBeAg serokonversijas koeficients un ALAT normalizācijas koeficients pēc piecu gadu terapijas bija attiecīgi 48% (28/58) un 47% (15/32). HBeAg serokonversija bija paaugstināta pacientiem ar paaugstinātu ALAT līmeni: serokonversiju novēroja 77% (20/26) pacientu, kuriem ALAT līmenis pirms terapijas divas reizes pārsniedza normas augšējo robežu. Pēc piecu gadu terapijas visiem pacientiem HBV DNS līmenis nebija nosakāms vai bija zemāks par līmeni pirms terapijas sākšanas.

Turpmākie klīniskā pētījuma rezultāti pēc to YMDD mutācijas stāvokļa ir apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Efektivitāte 5 gados atkarībā no YMDD stāvokļa (Āzijas pētījums) NUCB3018

HBV YMDD mutācijas stāvoklis	Pacienti, % (skaits)	
	YMDD1 ¹	ne-YMDD1 ¹
<u>HBeAg serokonversija</u>		
-Visi pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Sākotnējais ALAT ≤1x NAR ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Sākotnējais ALAT >2x NAR	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV DNS nav nosakāma</u>		
- Sākotnēji ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- pēc 260 nedēļām ⁴		
negatīvs	8 (2/25)	0
pozitīvs, bet mazāks kā sākotnējais	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitīvs, bet lielāks kā sākotnējais	0	0
<u>ALAT normalizācija</u>		
- Sākotnējais		
normāls	28 (11/40)	33 (6/18)
virs normas	73 (29/40)	67 (12/18)
- Pēc 260 nedēļām		
normāls	46 (13/28)	50 (2/4)
virs normas, bet mazāks kā sākotnējais	21 (6/28)	0
virs normas, bet lielāks kā sākotnējais	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ Pacienti ar YMDD mutāciju ir tie, kuriem kādā laikā piecu gadu laika posmā bija $\geq 5\%$ HBV ar YMDD mutāciju. Pacienti ar ne-HBV YMDD mutāciju ir pacienti, kuriem piecu gadu laika posmā $>95\%$ HBV bija bez šīs mutācijas.

² Normas augšējā robeža.

³ Abbott Genostics šķīduma hibridizācijas tests (zemākais nosakāmais līmenis $< 1,6$ pg/ml).

⁴ Chiron Quantiplex tests (zemākais nosakāmais līmenis 0,7 Meq/ml).

Histoloģiskai izvērtēšanai bija pieejami arī salīdzinošie dati atkarībā no YMDD statusa, bet tikai par trim gadiem. Pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 18/39 (46%) samazinājās nekrotiskā iekaisuma aktivitāte un 9/39 (23%) novēroja pasliktināšanos. No pacientiem ar ne-YMDD mutāciju 20/27 (74%) novēroja nekrotiskā iekaisuma aktivitātes samazināšanos un 2/27 (7%) novēroja pasliktināšanos.

Kad notikusi HBeAg serokonversija, seroloģiskā atbilde un klīniskā remisija pēc lamivudīna lietošanas pārtraukšanas parasti ir ilgstoša. Tomēr var rasties recidīvi pēc serokonversijas. Ilgtermiņa novērošanas pētījumā pacientiem, kuriem agrāk notikusi serokonversija un pārtraukta lamivudīna lietošana, vēlins viroloģisks recidīvs radās 39% pētījuma dalībnieku. Tādēļ pēc HBeAg serokonversijas pacienti ir periodiski jānovēro, lai pārlicinātos, ka seroloģiskā un klīniskā atbilde saglabājas. Attiecībā uz pacientiem, kuriem nesaglabājas ilgstoša seroloģiskā atbilde, jāapsver iespēja veikt atkārtotu ārstēšanu ar lamivudīnu vai alternatīvu pretvīrusu līdzekli, lai atjaunotu HBV klīnisko kontroli.

Novērojot pacientus līdz 16 nedēļām pēc viena gada terapijas beigām, AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas daudz biežāk tika novērota pacientiem, kuri bija saņēmuši lamivudīnu, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija saņēmuši placebo. 2. tabulā ir parādīta AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas no 52. līdz 68. nedēļai salīdzinājums pacientiem, kuri pārtrauca lietot lamivudīnu 52. nedēļā, un pacientiem, kuri tajos pašos pētījumos visu terapijas laiku saņēma placebo. To pacientu skaits, kuriem pēc terapijas novēroja AlAT līmeņa paaugstināšanos kopā ar bilirubīna līmeņa pieaugumu, bija neliels un bija līdzīgs pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu, un pacientiem, kuri saņēma placebo.

2. tabula. AlAT paaugstināšanās pēc terapijas 2 placebo kontrolētos pētījumos ar novērošanu bez aktīvas terapijas pieaugušajiem

Izmainītā vērtība	Pacienti ar AlAT paaugstināšanos/ Pacienti ar novērojumiem*	
	Lamivudīns	Placebo
AlAT ≥ 2 x sākotnējā vērtība	37/137 (27%)	22/116 (19%)
AlAT ≥ 3 x sākotnējā vērtība	29/137 (21%)	9/116 (8%)
AlAT ≥ 2 x sākotnējā vērtība un absolūtā AlAT vērtība > 500 SV/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
AlAT ≥ 2 x sākotnējā vērtība; bilirubīns ≥ 2 x NAR un ≥ 2 x sākotnējā vērtība	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Katrs pacients var būt iekļauts vienā vai vairākās kategorijās
Salīdzināms ar 3. pakāpes toksiskumu saskaņā ar modificētajiem PVO kritērijiem.
NAR= normas augšējā robeža.

Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB

Sākotnējie dati liecina, ka lamivudīna efektivitāte pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB ir līdzīga kā pacientiem ar HBeAg pozitīvu HHB, 71% pacientu novēroja HBV DNS supresiju

līmenī zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa, 67% novēroja AIAT līmeņa normalizāciju un 38% HAI uzlabošanas pēc 1 gadu ilgās terapijas. Pārtraucot lamivudīna lietošanu, lielākajai daļai pacientu (70%) atsākās vīrusa replikācija. Ir pieejami dati no paplašinātās terapijas pētījuma ar HBeAg negatīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu (NUCAB3017). Pēc divu gadu terapijas šā pētījuma ietvaros, AIAT normalizāciju un HBV DNS līmeni zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa novēroja attiecīgi 30/60 (43%) un 32/68 (47%) pacientu un nekrotiskā iekaisuma rādītāju uzlabošanas 18/49 (37%) pacientu. No pacientiem ar HBV ne-YMDD mutāciju, 14/22 (64%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 1/22 (5%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. No pacientiem ar YMDD mutāciju, 4/26 (15%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 8/26 (31%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Nevienam pacientam nevienā no grupām nenotika progresēšana līdz cirozei.

HBV YMDD mutācijas rašanās biežums un ietekme uz terapijas izraisīto atbildi

Lamivudīna monoterapijas rezultātā notiek HBV YMDD mutācijas selekcija aptuveni 24% pacientu pēc viena gada terapijas, kas pieaug līdz 69% pēc 5 gadu terapijas. HBV YMDD mutācijas attīstība saistīta ar samazinātu terapijas izraisīto atbildi dažiem pacientiem, uz ko norāda paaugstinātais HBV DNS līmenis un AIAT pieaugums, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā, hepatīta pazīmju un simptomu progresēšana un/vai aknu nekrotiskā iekaisuma rādītāju pasliktināšanās. Ņemot vērā HBV YMDD mutācijas risku, lamivudīna monoterapijas saglabāšana nav piemērota pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļu ilgās vai ilgākas terapijas serumā ir nosakāma HBV DNS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dubultaklā pētījumā HHB pacientiem ar HBV YMDD mutāciju un kompensētu aknu slimību (NUC20904) un samazinātu virusoloģisko un bioķīmisko atbildi uz lamivudīnu (n=95), adefovīra dipivoksila 10 mg vienu reizi dienā pievienošana lamivudīna 100 mg terapijai, kura tiek turpināta 52 nedēļas, izraisīja HBV DNS līmeņa samazināšanos vidēji par 4,6 log₁₀ kopijas/ml, salīdzinot ar vidējo pieaugumu 0,3 log₁₀ kopijas/ml pacientiem, kuri saņēma lamivudīna monoterapiju. AIAT līmeņa normalizācija notika 31% (14/45) pacientu, kuri saņēma kombinētu terapiju, salīdzinot ar 6% (3/47), kuri saņēma tikai lamivudīnu. Vīrusu supresija otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un pacientiem turpināja uzlaboties viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija.

Retrospektīvā pētījumā, lai noteiktu ar HBV DNS izlaušanos saistītos faktorus, 159 HBeAg pozitīvi aziātu izcelsmes pacienti tika ārstēti ar lamivudīnu, un viņus novēroja vidēji gandrīz 30 mēnešus. Pacientiem, kuru organismā pēc 6 mēnešus (24 nedēļas) ilgās ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija pārsniedza 200 kopijas/ml, iespēja, ka attīstīsies YMDD mutācija, bija 60% salīdzinājumā ar 8% iespēju pacientiem, kuru organismā pēc 2 mēnešus ilgās ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija bija mazāka par 200 kopijām/ml. YMDD mutācijas rašanās risks bija attiecīgi 63% un 13%, ja par robežvērtību pieņēma 1000 kopijas/ml (NUCB3009 un NUCB3018).

Pieredze attiecībā uz pacientiem ar dekompensētu aknu slimību

Placebo kontrolēti pētījumi tika atzīti par nepiemērotiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un netika veikti. Nekontrolētos pētījumos, kur lamivudīns tika lietots pirms transplantācijas un tās laikā, tika uzrādīta efektīva HBV DNS supresija un AIAT normalizācija. Turpinot lamivudīna terapiju pēc transplantācijas, bija samazināta transplantāta reinfekcija ar HBV, paaugstināts HBsAg zudums un 76-100% viena gada izdzīvošanas rādītāji.

Kā paredzēts, sakarā ar vienlaicīgu imūnsupresiju HBV YMDD mutāciju rašanās rādītāji pēc 52 terapijas nedēļām bija augstāki (36%-64%) aknu transplantu pacientiem, salīdzinot ar imūnkompetentiem HHB pacientiem (14%-32%).

Pētījuma NUC20904 atklātās terapijas grupā tika iekļauti 40 pacienti (HbeAg negatīvi vai HbeAg pozitīvi) ar dekompensētu aknu slimību vai HBV recidīvu pēc aknu transplantācijas un YMDD mutāciju. Terapijai ar 100 mg lamivudīna pievienojot adefovīra dipivoksilu pa 10 mg vienu reizi dienā 52 nedēļas, tika panākta HBV DNS koncentrācijas samazināšanās par vidēji 4,6 log₁₀ kopijām/ml. Pēc vienu gadu ilgas terapijas tika novērota arī aknu darbības uzlabošanās. Vīrusu supresijas pakāpe otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un lielākajai daļai pacientu uzlabojās aknu darbību raksturojošo parametru vērtības un saglabājās klīniskais ieguvums.

Pieredze attiecībā uz HHB pacientiem ar tālu progresējušu fibrozi vai cirozi

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 651 pacients ar klīniski kompensētu hronisku hepatītu B un histoloģiski apstiprinātu fibrozi vai cirozi, lamivudīna lietošana (vidējais ilgums 32 mēneši) ievērojami samazināja vispārējo slimības progresijas pakāpi (34/436; 7,8% lietojot lamivudīnu, salīdzinot ar 38/215 (17,7% lietojot placebo, p=0,001), ko parāda ievērojami samazinātais to pacientu skaits, kuriem pieauga *Child-Pugh* rādītāji (15/436; 3,4% pret 19/215; 8,8%, p=0,023) vai attīstījās hepatocelulāra karcinoma (17/436; 3,9% pret 16/215; 7,4%, p=0,047). Vispārējās slimības progresijas pakāpe lamivudīna grupā bija augstāka pacientiem, kuriem bija nosakāma HHB YMDD DNS mutācija (23/209, 11%), salīdzinot ar pacientiem bez nosakāmas HHB YMDD mutācijas (11/221, 5%). Tomēr, slimības progresēšana YMDD pacientiem lamivudīna grupā bija zemāka nekā slimības progresēšana placebo grupā (attiecīgi 23/209, 11% pret 38/214, 18%). Apstiprinātu HBeAg serokonversiju novēroja 47% (118/252) pacientu, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu un 93% (320/345) pacientu, kuri saņēma lamivudīnu, pētījuma laikā kļuva HBV DNS negatīvi (VERSANT [1. versija], bDNS tests, zemākais nosakāmais līmenis <0,7 MEq/ml).

Pieredze attiecībā uz bērniem un pusaudžiem

Placebo kontrolētos pētījumos ar 286 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem lamivudīns tika ordinēts bērniem un pusaudžiem ar kompensētu HHB. Šajā grupā galvenokārt ietilpa bērni ar minimālu hepatītu B. Bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem tika izmantota deva 3 mg/kg vienreiz dienā (maksimāli 100 mg dienā), bet pusaudžiem no 12 gadu vecuma - 100 mg deva vienreiz dienā. Šīs devas vēl jāpamato. Atšķirība HBeAg serokonversijas (HBeAg un HBV DNS zudums ar HBeAv noteikšanu) biežumā, salīdzinot placebo ar lamivudīnu, šajā grupā nebija statistiski nozīmīga (biežums pēc viena gada bija 13% (12/95) placebo grupā pret 22% (42/191) lamivudīna grupā; p=0,057). HBV YMDD mutācijas sastopamība bija līdzīga kā pieaugušajiem un svārstījās no 19% 52. nedēļā līdz pat 45% pacientiem, kuri saņēma terapiju 24 mēnešus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lamivudīns labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta un perorāli lietota lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir 80-85%. Pēc perorālas lietošanas vidējais laiks (t_{max}) līdz maksimālās koncentrācijas (C_{max}) sasniegšanai ir apmēram 1 stunda. Lietojot terapeitiskajā devā, t.i. 100 mg 1 reizi dienā, C_{max} ir 1,1-1,5 µg/ml un zemākā koncentrācija bija 0,015-0,020 µg/ml.

Lietojot lamivudīnu kopā ar uzturu, t_{max} bija ilgāks un C_{max} zemāka (pazeminājās par līdz pat 47%). Tomēr absorbētā lamivudīna daudzums (pamatojoties uz AUC) netika ietekmēts, tādēļ lamivudīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Pētījumos par intravenozu ievadīšanu vidējais izklijes tilpums bija 1,3 l/kg.

Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskās devas robežās, un tam ir zema saistīšanās ar plazmas olbaltumiem (albumīnu). Ierobežoti dati norāda, ka lamivudīns iekļūst centrālajā nervu sistēmā un sasniedz cerebrospīnālo šķidrumu (CSŠ). 2-4 stundas pēc perorālas lietošanas vidējā attiecība starp lamivudīna koncentrāciju CSŠ un serumā bija aptuveni 0,12.

Biotransformācija

Lamivudīns pārsvarā izdalās caur nierēm nepārmainītā veidā. Metabolītu mijiedarbība ar lamivudīnu ir maz iespējama, jo aknās metabolizējas neliels daudzums lamivudīna (5-10%) un tam ir maza saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem.

Eliminācija

Lamivudīna vidējais sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 0,3 l/h/kg. Novērotais eliminācijas pusperiods ir 18-19 stundas. Lielākā lamivudīna daļa neizmainīta izdalās urīnā glomerulāras filtrācijas un aktīvas sekrēcijas veidā (organisku katjonu transportsistēma). Renālais klīrenss nodrošina aptuveni 70% lamivudīna eliminācijas.

Īpašas pacientu grupas

Pētījumi pacientiem ar nieru bojājumu pierādīja, ka lamivudīna elimināciju ietekmē nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar kreatinīna klirensu <50 ml/min nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu bojājums lamivudīna farmakokinētiku neietekmē. Ierobežoti dati par pacientiem pēc aknu transplantācijas liecina, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku, ja vien nepastāv arī nieru darbības traucējumi.

Lamivudīna farmakokinētiskās īpašības liecina, ka vecāka gadagājuma pacientiem normālas novecošanās radīta nieru darbības samazināšanās lamivudīna iedarbību būtiski neietekmē, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir <50 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem lielu lamivudīna devu lietošana neizraisīja izteiktu toksisku ietekmi uz orgāniem. Lietojot maksimālās devas, tika novērota neliela ietekme uz aknu un nieru funkcionāliem rādītājiem, kas dažkārt bija saistīta ar aknu masas samazināšanos. Eritrocītu un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās tika novērtēta kā izpausme, kam visticamāk ir klīniska nozīme. Šīs izpausmes klīniskos pētījumos radās reti.

Lamivudīns bakteriālos testos neradīja mutagēnu ietekmi, taču līdzīgi daudziem nukleozīdu analogiem tam pierādīta aktivitāte *in vitro* citoģenētiskā raudzē un peļu limfomas raudzē. Lietojot lamivudīna devas, kas radīja apmēram 60-70 reizes lielāku koncentrāciju plazmā par gaidāmo klīnisko koncentrāciju plazmā, neradās genotoksiska ietekme *in vivo*. Tā kā lamivudīna *in vitro* mutagēnā ietekme netika apstiprināta *in vivo* testos, ir secināts, ka lamivudīns nerada genotoksiskas ietekmes risku pacientiem, kuri saņem terapiju.

Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti vai ietekmi uz tēviņu vai mātišu auglību. Ievadot lamivudīnu trušiem grūtniecības laikā devās, kas atbilst cilvēkiem izmantojamajām devām, tas izraisa agrīnu embrija bojāeju. Taču tas neizraisīja negatīvu ietekmi žurkām pat pie ļoti augstām sistēmiskām devām.

Ilgstošos karcinogenitātes pētījumos, lietojot lamivudīnu žurkām un pelēm, karcinogēna ietekme neradās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

mikrokristāliskā celuloze
cietes nātrija glikolāts (A tips)
magnija stearāts

Tabletes apvalks

hipromeloze 3cP
hipromeloze 6cP
titāna dioksīds
makrogols 400
polisorbāts 80
dzeltenais dzelzs oksīds
sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri:

balti necaurspīdīgi PVH/PVdH-alumīnija blisteri.
Iepakojumā 28, 30, 84 vai 100 apvalkotās tabletes.

Konteineri:

Balti necaurspīdīgi ABPE tablešu konteineri ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu uzskrūvējamu vāciņu ar indukcijas aizslēgu.
Iepakojuma lielums 60 apvalkotās tabletes.

Balti necaurspīdīgi ABPE tablešu konteineri ar baltu necaurspīdīgu polipropilēna bērniem neatveramu, aizzīmogotu uzskrūvējamu vāciņu ar indukcijas aizslēgu.
Iepakojumā 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/566/001 – 28 tabletes
EU/1/09/566/002 – 30 tabletes
EU/1/09/566/003 – 84 tabletes
EU/1/09/566/004 – 100 tabletes
EU/1/09/566/005 – 60 tabletes (pudelīte)
EU/1/09/566/006 – 60 tabletes (pudelīte ar aizzīmogotu vāciņu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 23. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 9. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine Teva 100 mg apvalkotās tabletes
lamivudine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blisteri:

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES

**VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM
ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Tiešais iepakojums (blistera folija)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine Teva 100 mg apvalkotās tabletes
lamivudine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TEVA B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tablešu konteiners

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamivudine Teva 100 mg apvalkotās tabletes
lamivudine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablešu konteiners:
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais iepakojums (kastīte):
Lamivudine Teva 100 mg

Tiešais iepakojums (pudeles marķējums):
Gadījumā, ja netiek lietots ārējais iepakojums
Lamivudine Teva 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Ārējais iepakojums (kastīte):
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

Tiešais iepakojums (pudeles marķējums):
Gadījumā, ja netiek lietots ārējais iepakojums
<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais iepakojums (kastīte):
PC
SN
NN

Tiešais iepakojums (pudeles marķējums):

Gadījumā, ja netiek lietots ārējais iepakojums

<PC

SN

NN>

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lamivudine Teva 100 mg apvalkotās tabletes *lamivudine*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lamivudine Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lamivudine Teva lietošanas
3. Kā lietot Lamivudine Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lamivudine Teva
6. Iepakojums saturs un cita informācija

1. Kas ir Lamivudine Teva un kādam nolūkam to lieto

Lamivudine Teva aktīvā viela ir lamivudīns.

Lamivudine Teva lieto ilgstošas (hroniskas) B hepatīta infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Lamivudine Teva ir pretvīrusu zāles, kas nomāc B hepatīta vīrusu, un tās pieder zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

B hepatīta vīruss inficē aknas, izraisa ilgstošu (hronisku) infekciju un var radīt aknu bojājumu. Lamivudine Teva var lietot cilvēki, kuru aknas ir bojātas, bet joprojām funkcionē normāli (*kompensēta aknu slimība*), un kombinācijā ar citām zālēm cilvēki, kuru aknas ir bojātas un to darbība ir traucēta (*dekompensēta aknu slimība*).

Terapija ar Lamivudine Teva var mazināt B hepatīta vīrusa daudzumu Jūsu organismā. Tas mazina aknu bojājumu un veicina aknu darbības uzlabošanos. Ne visiem ārstēšana ar Lamivudine Teva iedarbojas vienādi. Ārsts uzraudzīs Jūsu ārstēšanas efektivitāti, regulāri veicot asins analīzes.

2. Kas Jums jāzina pirms Lamivudine Teva lietošanas

Nelietojiet Lamivudine Teva šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka iepriekš minētais attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Lamivudine Teva vai citas līdzīgas zāles, ir lielāks būtisku blakusparādību risks. Jums jāzina, ka pastāv lielāks risks:

- **ja Jums kādreiz bijusi cita veida aknu slimība, piemēram, C hepatīts;**
- **ja Jums ir smaga aptaukošanās (īpaši, ja esat sievietē).**
- ➔ **Konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.** Jums šo zāļu lietošanas laikā var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas par risku skatiet **4. punktā**.

Nepārtrauciet Lamivudine Teva lietošanu bez ārsta norādījuma, jo pastāv hepatīta pasliktināšanās risks. Pēc Lamivudine Teva terapijas pārtraukšanas ārsts Jūs novēros vismaz četrus mēnešus, lai noteiktu jebkādos iespējamus traucējumus. Tas nozīmē, ka Jums tiks veiktas asins analīzes, lai kontrolētu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas var liecināt par aknu bojājumu. Vairāk informācijas par to, kā lietot Lamivudine Teva, skatīt 3. punktā.

Sargiet citus cilvēkus

B hepatīta infekcija izplatās dzimumkontakta ceļā ar inficētu cilvēku vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, kopīgi lietojot injekcijas adatas). Lamivudine Teva nenovērsīs Jūsu spēju inficēt citus cilvēkus ar B hepatītu. Lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanās ar B hepatītu:

- **lietojiet prezervatīvu** orāla vai penetratīva seksa laikā;
- **neradiet asins pārnesšanas risku** – piemēram, nelietojiet kopīgas injekcijas adatas.

Citas zāles un Lamivudine Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par augu valsts līdzekļiem vai citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Neaizmirstiet pateikt ārstam vai farmaceitam, ja terapijas laikā ar Lamivudine Teva sākat lietot jaunas zāles.

Tālāk minētās zāles nedrīkst lietot kopā ar Lamivudine Teva:

- sorbītu un citus daudzvērtīgos cukura spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri,
 - citas zāles, kas satur lamivudīnu, ko lieto HIV infekcijas (reizēm dēvētas par AIDS vīrusu) ārstēšanai,
 - emtricitabīns, ko lieto HIV vai B hepatīta infekcijas ārstēšanai,
 - kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.
- ➔ **Pastāstiet ārstam, ja ārstējaties ar kādām no šīm zālēm.**

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

- ➔ **konsultējieties ar ārstu** par Lamivudine Teva lietošanas guvumu un risku grūtniecības laikā.

Nepārtrauciet Lamivudine Teva terapiju bez ārsta ziņas.

Lamivudine Teva var nokļūt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai to apsverat:

- ➔ **konsultējieties ar ārstu** pirms Lamivudine Teva lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lamivudine Teva var izraisīt nogurumu, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

- ➔ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja neesat pārliecināts, ka Jums nav šādu traucējumu.

Lamivudine Teva satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lamivudine Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Lamivudine Teva palīdz kontrolēt B hepatīta infekciju. Šīs zāles jālieto katru dienu, lai kontrolētu infekciju un neļautu slimībai pastiprināties.

➔ **Sazinieties ar ārstu un nepārtrauciet Lamivudine Teva lietošanu** bez ārsta ziņas.

Cik daudz lietot

Parastā Lamivudine Teva deva ir viena tablete (100 mg lamivudīna) vienu reizi dienā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var Jums parakstīt mazāku devu. Cilvēkiem, kuriem nepieciešama parasto mazāka deva vai kuri nespēj lietot tabletes, pieejams lamivudīna šķīdums iekšķīgai lietošanai.

➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Ja Jūs HIV infekcijas ārstēšanai jau lietojat kādas citas lamivudīnu saturošas zāles, ārsts turpinās Jūs ārstēt ar lielāko devu (parasti pa 150 mg divreiz dienā), jo Lamivudine Teva lamivudīna deva (100 mg) ir nepietiekama, lai ārstētu HIV infekciju. Ja plānojat mainīt zāles, ko lietojat pret HIV infekciju, vispirms to apspriediet ar ārstu.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni. Lamivudine Teva var lietot kopā ar uzturu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Lamivudine Teva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk lielu Lamivudine Teva devu, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai lūdziet padomu tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā. Ja iespējams, parādiet viņiem Lamivudine Teva iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Lamivudine Teva

Ja Jūs esat aizmirsis lietot zāļu devu, izdariet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Nepārtrauciet lietot Lamivudine Teva

Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot Lamivudine Teva, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pastāv hepatīta pastiprināšanās risks (skatīt 2. punktu). Kad pārtrauksiet Lamivudine Teva lietošanu, ārsts Jūs uzraudzīs vismaz četrus mēnešus, lai pārlicinātos, vai nav kādu sarežģītumu. Tas nozīmēs asins analīžu veikšanu, lai pārbaudītu aknu fermentu līmeni, kura paaugstināšanās var liecināt par aknu bojājumu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lamivudine klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par tādām blakusparādībām kā nogurums, elpošanas ceļu infekcijas, diskomforta sajūta rīklē, galvassāpes, diskomforta sajūta un sāpes

vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja, paaugstināts aknu enzīmu un muskuļu izstrādāto enzīmu līmenis (*skatīt zemāk*).

Alerģiskas reakcijas

Tās rodas reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums;
- apgrūtināta rīšana vai elpošana.

➔ Ja Jums rodas šādi simptomi, **nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pārtrauciet Lamivudine Teva lietošanu.**

Blakusparādības, ko varētu būt izraisījis Lamivudine Teva

Ļoti bieža blakusparādība (var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem), ko var konstatēt asins analīzēs:

- dažu aknu enzīmu (*transamināžu*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par aknu iekaisumu vai bojājumu.

Bieža blakusparādība (var rasties **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- krampji un muskuļu sāpes;
- ādas izsitumi vai nātrene jebkurā ķermeņa vietā.

Bieža blakusparādība, ko var konstatēt asins analīzēs:

- muskuļu izstrādāta enzīma (*kreatīnfosfokināzes*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par ķermeņa audu bojājumu.

Ļoti reta blakusparādība (var skart **ne vairāk kā 1 no 10 000** cilvēkiem):

- laktacidoze (palielināts pienskābes daudzums asinīs).

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir radušās ļoti mazam cilvēku skaitam, bet to precīzs biežums nav zināms:

- muskuļaudu sabrukums;
- aknu slimības pasliktināšanās pēc Lamivudine Teva lietošanas pārtraukšanas vai arī terapijas laikā, ja B hepatīta vīruss kļūst rezistents pret Lamivudine Teva. Dažiem cilvēkiem tas var būt nāvējoši.

Blakusparādība, ko var konstatēt asins analīzēs:

- asins recēšanā iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības:

➔ **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lamivudine Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tablešu konteinera vai kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet Lamivudine Teva, ja pamanāt jebkādas izmaiņas tabletes izskatā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lamivudine Teva satur

- Aktīvā viela ir lamivudīns. Katra apvalkotā tabletes satur 100 mg lamivudīna.
- Citas sastāvdaļas ir: tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, cietes nātrijs glikolāts, magnija stearāts. Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400, polisorbāts 80, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Lamivudine Teva ārējais izskats un iepakojums

Oranža, kapsulas formas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete – vienā pusē ar gravējumu "L 100" un gluda otrā pusē.

Lamivudine Teva ir pieejams alumīnija blisteros, ar 28, 30, 84 un 100 tabletēm iepakojumā un ABPE konteineros, kas satur 60 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>