

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita orangġjo, f'għamla ta' kapsula, mzaqqa fuq żewġ naħat - li fuqha hemm mnaqqax "L-100" fuq naħa waħda u m'għandu xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lamivudine Teva huwa indikat għat-trattament tal-epatite B kronika f'adulti li għandhom:

- mard kumpensat tal-fwied b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli elevati b'persistenza ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva tal-fwied u/jew fibrozi. It-tnedija tat-trattament b'lamivudine għandha tiġi kkunsidrata biss meta l-użu ta' sustanza antivirali alternattiva flimkien ma' barriera ġenetika oghla mhix disponibbli jew xierqa (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Lamivudine Teva trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epatite B kronika.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Lamivudine Teva hi ta' 100 mg darba kuljum.

Tul tat-trattament

It-tul ta' trattament ottimali mhux magħruf.

- F'pazjenti bl-epatite B kronika (CHB) pożittiva għall-HbeAg mingħajr ċirrosi, it-trattament għandu jiġi amministrat għallinqas għal 6-12-il xahar wara li tiġi konfermata s-serokonverżjoni ta' l-HbeAg (telf ta' HbeAg u HBV DNA bir-riżultat ta' HbeAB), biex jiġi limitat ir-riskju li l-pazjent jirkadi viroloġikament jew sas-serokonverżjoni tal-HBsAg jew ikun hemm telf ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tas-serum ALT u tal-HBV DNA għandhom ikunu ċekkjati b'mod regolari wara li jitwaqqaf it-trattament sabiex tkun identifikata kwalunkwe rikaduta viroloġikament.
- F'pazjenti b'CHB negattiva għall-HbeAg (mutanti *pre-core*) mingħajr ċirrosi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sas-serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' telf ta' effikaċja jew jekk ikun hemm telf ta' effikaċja. Bi trattament fit-tul, assessjar regolari mill-ġdid hu rakkomandat sabiex jiġi kkonfermat li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' xierqa għall-pazjent.
- F'pazjenti b'ċirrosi u f'dawk li għaddew minn trapjant tal-fwied, il-waqfien tat-trattament mhux rakkomandat. (ara sezzjoni 5.1).

Jekk lamivudine jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom ikunu monitorjati perjodikament għal xi evidenza ta' epatite rikorrenti. (ara sezzjoni 4.4).

Reżistenza klinika

F'pazjenti b'CHB pożittiva għal HBeAg jew negattiva għal HBeAg, l-iżvilupp talmutant YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) tal-HBV jista' jirriżulta f'rispons terapewtiku mnaqqas għal lamivudine, indikat minn żjieda f'HBV DNA u fl-ALT mil-livelli ta' waqt il-kura ta' qabel. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza f'pazjenti li qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija, jekk HBV DNA fis-serum jibqa' jidher fi żmien 24 ġimgħa ta' kura jew wara, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr reżistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1)

Għall-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qed jirċievu jew qed jippjanaw li jirċievu kura b'lamivudine jew bit-taħlita lamivudine-zidovudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'ricetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha titkompla.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum (AUC) jiżdiedu f'pazjenti bi kliewi indeboliti b'mod moderat jew severament minhabba t-tneħħija mnaqqsa mill-kliewi. Id-dożaġġ għandu għalhekk jitnaqqas f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 mL/minuta. Lamivudine Teva mhux adattat għal pazjenti li jeħtieġu dozi inqas minn 100 mg.

It-tagħrif disponibbli dwar pazjenti għaddejnin minn proċess intermittenti ta' dijalizi tad-demem (ta' inqas minn, jew ugwali għal 4 sigħat dijaliżi 2-3 darbiet kull ġimgħa), jindikaw li wara t-tnaqqis inizjali tad-dożaġġ ta' lamivudine biex jagħmel tajjeb għat-tneħħija tal-kreatinina mill-pazjent, ma jibqax aktar ħtieġa għal aġġustamenti tad-dożaġġ waqt li jkun għaddej il-proċess ta' dijaliżi.

Indeboliment fil-fwied:

Tagħrif miksub minn pazjenti b'indeboliment epatiku, inklużi dawk fl-aħħar fażi tal-mard fil-fwied li qed jistennew trapjant, juri li l-farmakokinetiċi ta' lamivudine mhumiex affettwati b'mod sinifikanti ta' anormalità ta' funzjoni epatika. Fuq bażi ta' dan it-tagħrif mhemmx il-ħtieġa ta' aġġustament f'pazjenti bil-marda tal-fwied fin-nuqqas ta' indeboliment tal-kliewi.

Anzjani

F'pazjenti anzjani, minkejja li normalment ix-xjuħija ġġib tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, m'hemmx effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' lamivudine, hlief f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' <50 mL/min.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Lamivudine Teva fit-trabi, tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.4 u 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Lamivudine Teva jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-

sezzjoni 6.1.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċidożi lattika u epatomegalija severa b'steatożi

Każijiet ta' aċidożi lattika (mingħajr hypoxaemia), li xi kultant iwasslu għal mewt u li normalment ikunu assoċjati ma' epatomegalija severa u steatożi tal-fwied, ġew irrappurtati bl-użu ta' nuklejosidi analogi. Peress li lamivudine huwa nuklejosajd analogu, dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż. Il-kura b' analogi nuklejosidi għandha titwaqqaf malli jkun hemm żieda malajr fil-livelli ta' l-aminotransferase, epatomegalija progressiva jew aċidożi metabolika/lattika mingħajr kawża speċifika. Sintomi beninni fid-diġestjoni bħal dardir, remettar u uġiġh ta' żaqq jistgħu jkunu sinjali ta' l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Każijiet severi li xi kultant iwasslu għal mewt, kienu assoċjati ma' pankreatite, mard tal-fwied/steatożi tal-fwied, mard tal-kliewi u livelli oġhla ta' serum lactate. Għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw l-analogi nuklejosidi lil pazjenti (partikolarment nisa hoxxin) li jkollhom il-fwied kbir, epatite jew fatturi oħra ta' riskji magħrufa għal mard tal-fwied u steatożi tal-fwied (inklużi xi prodotti mediċinali u l-alkoħol). Jista' jkun hemm riskju partikolari f'pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni bl-epatite C u li qed jingħataw kura b' alpha interferon u ribivirin.. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib.

Attakk qawwi tal-epatite

Attakki qawwija waqt il-kura

Attakki qawwija spontanji f'każijiet ta' epatite B kronika huma relattivament komuni u huma kkaratterizzati minn żjidi temporanji f'ALT fis-serum. Wara l-bidu ta' terapija antivirali, f'xi pazjenti, ALT fis-serum jista' jiżjed waqt li l-livelli ta' HBV DNA jonqsu. F'pazjenti b'mard ikkumpensat tal-fwied, dawn iż-żjidi ta' ALT fis-serum ġeneralment ma kienux akkumpanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubin fis-serum jew sinjali ta' dekkompensazzjoni tal-fwied.

Subpopolazzjonijiet ta' HBV virali b'suxxettibilità mnaqqsa għal lamivudine (mutant YMDD tal-HBV) ġew identifikati wara terapija fit-tul. F'xi pazjenti, l-iżvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV jista' jwassal biex titħarrax l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'żieda tas-serum ALT u jitfaċċa mill-ġdid HBV DNA (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr rezistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

Attakki qawwija wara li titwaqqaf il-kura

Attakk qawwi ta' epatite kien osservat f'pazjenti li waqqfu t-terapija ta' epatite B, u normalment huwa osservat għax ALT jogħla fis-serum u titfaċċa mill-ġdid l-HBV-DNA. Fil-provi kkontrollati ta' Fażi III bl-ebda kura attiva ta' wara, l-inċidenza ta' żieda f'ALT wara l-kura (aktar minn 3 darbiet il-linja bażi) kienet oġhla f'pazjenti kkurati b'lamivudine (21%) meta mqabbla ma' daww li ngħataw placebo (8%). Madankollu, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom elevazzjonijiet wara l-kura assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina kien baxx u simili fiż-żewġ gruppi ta' kura. Ara Tabella 3 f'sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni dwar il-frekwenza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura. Għal pazjenti kkurati b'lamivudine, il-maġġoranza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura seħħew bejn 8 u 12-il ġimgha wara l-kura. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ma rkadewx, madankollu kienu osservati xi fatalitajiet. Jekk Lamivudine Teva jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament kemm klinikament u kemm permezz ta' testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied (livelli ta' ALT u bilirubin), għal erba' xhur mill-inqas, imbagħad kif klinikament indikat.

Attakki qawwija f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata

Daww li kellhom trapjanti u pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata huma f'riskju ikbar ta' replikazzjoni virali attiva. Billi f'dawn il-pazjenti il-funzjoni tal-fwied hija għajjiena, il-ħruġ mill-ġdid ta' l-epatite mat-twaqqif ta' lamivudine jew in-nuqqas ta' effettività waqt il-kura jistgħu iwasslu għal *decompensation* qawwija jekk mhux fatali. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-parametri kliniċi, viroloġiċi u seroloġiċi assoċjati ma' l-epatite B, għall-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi, u għar-reazzjoni antivirali waqt it-trattament (għallinqas ta' kull xahar) u jekk it-trattament jitwaqqaf għal xi raġuni, għallinqas għal 6 xhur wara t-trattament. Il-parametri tal-laboratorju li għandhom jiġu mmonitorjati għandhom jinkludu (mill-inqas) is-serum ALT, bilirubin, albumin, nitroġenu ta' l-urea fid-dem, kreatinina, u status viroloġiku: konċentrazzjonijiet ta' antiġenu/anti-korp ta' l-HBV u ta' serum

HBV DNA meta possibbli. Pazjenti li juru sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied waqt jew wara t-trattament għandhom jiġu mmonitorjati aktar spiss kif xieraq.

Għal pazjenti li wara l-kura jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemmx dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' kura mill-ġdid b'lamivudine.

Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali li tvarja, kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti għall-analogi nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid. L-effetti avversi l-aktar komuni li kienu rappurtati jinkludu mard fid-demm (anemija, newtropsenja) u mard metaboliku (iperlaktimja, iperlajpejzimja). Gew irrappurtati xi disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (ebbusija tal-muskoli, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Dawn id-disturbi newroloġiċi jistgħu jkunu tal-mument jew permanenti. Kull tarbija li giet esposta *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi għandha tibqa' tiġi ssorveljata klinikament u b'testijiet fil-laboratorju u għandha tkun investigata sew għal possibbiltà ta' disfunzjoni tal-mitokondrija jekk jidher xi sinjali jew sintomi rilevanti.

Pazjenti pedjatriċi

Lamivudine ingħata lil tfal (ta' sentejn u aktar) u adolexxenti b'epatite B kronika kumpensata. Madankollu, minhabba nuqqas ta' tagħrif, lamivudine mhux rakkomandat għal popolazzjonijiet ta' pazjenti ta' dawn l-etajiet (ara sezzjoni 5.5).

Epatite delta jew epatite C

L-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti koinfettati bl-epatite Delta jew epatite C ma gietx stabbilita u kawtela hija rakkomandata.

Kuri immunosoppressivi

Tagħrif dwar l-użu ta' lamivudine f'pazjenti b'HbeAg negattiv (mutant *pre-core*) u f'dawk li qed jirċievu reġimeni immunosoppressivi fl-istess hin, li jinkludu l-kemjoterapija għall-kanċer huwa limitat. Lanivudine għandu jingħata b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Monitoraġġ

Waqt li qed jirċievu t-trattament b' Lamivudine Teva, pazjenti għandhom jiġi monitorjati regolarment. Il-livell ta' ALT fis-serum u HBV DNA għandu jiġi monitorjati kull tlett xhur l-pazjenti pożittivi għal HbeAg għandhom jiġu assessjati kull 6 xhur.

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qegħdin jiġu trattati jew qed jippjanaw trattament b'lamivudine jew it-taħlita lamivudine/zidovudine, id-doża ta' lamivudine preskritta għall-infezzjoni tal-HIV (ġeneralment 150 mg/darbejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha tibqa' kif inhi. Għal pazjenti koinfettati bl-HIV mingħajr il-bżonn ta' terapija antiretrovirali, hemm riskju ta' tibdil tal-HIV meta jintuża lamivudine waħdu għall-kura tal-epatite B kronika.

Imxija tal-epatite B

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar it-teħid tal-virus tal-epatite B mill-fetu tal-omm fil-każ ta' nisa tqal li jkunu qed jieħdu lamivudine. Il-proċeduri normali rakkomandati dwar l-immunità mill-virus tal-epatite B għat-tfal żgħar għandhom jiġu osservati.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li ma hemm ebda prova li t-terapija b'lamivudine tnaqqas ir-riskju li l-virus tal-epatite B jiġi mgħoddi lill-oħrajn u għalhekk, għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

Lamivudine Teva m'għandhiex tittieħed ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew prodotti mediċinali li fihom emtricitabine (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti ta' lamivudine ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Il-probabilità ta' effetti metabolici ħżiena hi baxxa minħabba metabolizmu limitat u t-tagħqid ta' proteini tal-plażma u t-tneħħija kważi totali mill-kliewi ta' sustanzi li ma nbidlux.

Lamivudine huwa prinċipalment eliminat bit-tnixxija katjonika organika attiva. Il-possibilità li ma jkunx jaqbel ma' prodotti mediċinali oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess żmien għandha titqies, partikolarment meta r-rota ewlenija ta' minn fejn jitneħħew hi t-tnixxija attiva tal-kliewi minn ġos-sistema ta' trasport katjonika organika eż. trimethoprim. Prodotti mediċinali oħra (eż. ranitidine, cimetidine) jiġu eliminati biss b'mod parzjali b'dan il-mekkanizmu u wrew li jaqblu ma' lamivudine.

Is-sustanzi li deħru li jitneħħew jew mill-passaġġ anjoniku organiku attiv, jew b'filtrazzjoni glomerulari x'aktarx li mhux se jkollhom interazzjonijiet kliniċi sinifikanti ma' lamivudine. L-amministrazzjoni ta' trimethoprim/sulphamethoxazole 160 mg/800 mg żiedet l-esponiment ta' lamivudine kważi b'40 %. Lamivudine ma' kellu ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' trimethoprim jew ta' sulphamethoxazole. Madankollu, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment tal-kliewi, ma jkunx hemm bżonn li jinbidel id-dożaġġ ta' lamivudine.

Żieda diskreta ta' C_{max} (28 %) ġiet osservata għal zidovudine meta jittieħed mal-lamivudine, biss l-esponiment ġenerali (AUC) ma tiddltx sostanzjalment. Zidovudine ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' lamivudine (ara sezzjoni 5.2).

Lamivudine m'għandu l-ebda effett ħażin farmakokinetiku ma' alpha-interferon meta dawn iż-żewġ prodotti mediċinali jittieħdu flimkien. Ma ġewx osservati xi interazzjonijiet kliniċi sostanzjalment avversi f'pazjenti li kienu qed jieħdu lamivudine flimkien ma' prodotti mediċinali immunosuppressivi komuni (eż. cyclosporin A). Madankollu, studji formali fuq interazzjoniet għadhom ma sarux.

Emtricitabine

Minħabba similaritajiet, Lamivudine Teva m'għandux jingħata flimkien ma' analogi oħra ta' cytidine, bħal emtricitabine. Barra minn hekk, Lamivudine Teva m'għandux jittieħed ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine (ara sezzjoni 4.4).

Cladribine

In vitro lamivudine jinibixxi l-fosforizzazzjoni intracellulari ta' cladribine u b'hekk iwassal għal riskju potenzjali ta' telf tal-effikaċja ta' cladribine fil-każ li jittieħdu flimkien fl-ambjent kliniku. Xi sejbiet kliniċi ukoll jappoġġaw il-possibilità ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine. Għalhekk, l-użu ta' lamivudine flimkien ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Sorbitol

L-ghoti flimkien ta' soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) ma' doża waħda ta' 300 mg (doża ta' kuljum għall-HIV fl-Adulti) ta' soluzzjoni orali ta' lamivudine rriżulta fi tnaqqis dipendenti fuq id-doża ta' 14%, 32%, u 36% fl-esponiment għal lamivudine (AUC_{∞}) u ta' 28%, 52%, u 55% fis- C_{max} ta' lamivudine fl-adulti. Fejn possibbli, evita l-ghoti fl-istess hin kroniku ta' Lamivudine Teva ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni osmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HBV meta l-ghoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' informazzjoni dwar nisa tqal (aktar minn 1000 riżultat espost) ma juri l-ebda tossiċità malformattiva. Lamivudine Teva jista' jintuża waqt it-tqala jekk meħtieġ klinikament.

F'każ ta' pazjenti li qed jingħataw trattament b'lamivudine u li wara joħorġu tqal wiehed għandu jikkunsidra l-possibbiltà li terġa' tfeġġ l-epatite malli jitwaqqaf lamivudine.

Treddiġh

Skont aktar minn 200 par ta' omm/tarbija ittrattati għal HIV, konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mreddgħa ta' ommijiet ittrattati għal HIV huma baxxi ħafna (inqas minn 4% tal-konċentrazzjonijiet materni tas-serum) u jonqsu b' mod progressiv għal livelli li ma jistgħux jiġu osservati meta t-trabi mreddgħa jilhqqu 24 ġimgħa. L-ammont totali ta' lamivudine meħud minn tarbija mreddgħa huwa baxx ħafna u għalhekk x'aktarx jista' jirriżulta f' espożizzjonijiet li jeżerċitaw effett antivirali sottottimali. L-epatite B maternali mhix kontraindikazzjoni għat-treddiġh jekk it-tarbija li għadha kif twieldet hija ġestita b' mod xieraq għal prevenzjoni ta' epatite B mit-twelid, u m'hemmx evidenza li l-livell baxx ta' lamivudine fil-ħalib tal-bniedem iwassal għal reazzjonijiet avversi fi trabi mreddgħa. Għalhekk it-treddiġh jista' jiġi kkonsidrat f' ommijiet li qed iredgħu u li qed jiġu trattati b' lamivudine għal HBV meta wiehed jikkunsidra l-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-omm. Fejn ikun hemm trasmissjoni materna ta' HBV, minkejja profilassi adegwata, konsiderazzjoni għandha tingħata sabiex jitwaqqaf it-treddiġh biex jitnaqqas ir-riskju li jitfaċċaw mutanti reżistenti ta' lamivudine fit-tarbija.

Fertilità

Studji riproduttivi fl-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

Funzjoni mitokondrijali ħażina:

Nucleoside u nucleotide analogues ġew murija *in vitro* u *in vivo* li johlqu grad varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' funzjoni mitokondrijali ħażina fi trabi esposti in utero u/jew wara t-twelid għal nucleoside analogues (aea sezzjoni 4.4)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li telqa u għejja ġew irrappurtati waqt kura b'lamivudine. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' lamivudine għandu jittieħdu in konsiderazzjoni dwar il-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-każi ta' reazzjonijiet avversi u anormalitajiet ta' laboratorju (bl-eċċezzjoni ta' židiet ta' ALT u CPK, ara hawn taħt) kienu l-istess bħal bejn pazjenti li ħadu placebo u lamivudine. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni rappurtati kienu telqa u għejja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġiġh ħafif fil-gerżuma u t-tonsilli, uġiġh ta' ras, uġiġhat addominali, u uġiġh, tqalligħ, rimettar u dijarea.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Effetti avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Kategoriji ta' frekwenza jingħataw biss għal dawk ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li jkunu għallinqas possibilment kaġunati minn lamivudine. Il-frekwenzi huma mfissra hekk: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Il-kategoriji ta' frekwenza assenjati ma' reazzjonijiet avversi huma prinċipalment ibbażati fuq esperjenza minn provi kliniċi li jinkludu total ta' 1171 pazjent b'epatite B kronika li jkunu qed jieħdu 100 mg ta' lamivudine.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

| | |
|--------------|-------------------|
| Mhux magħruf | Tromboċitopenija. |
|--------------|-------------------|

| | |
|---|--|
| Disturbi fis-sistema immuni: | |
| Rari | Anġjoedema |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | |
| Komuni ħafna | Livelli oġhla ta' ALT (ara sezzjoni 4.4) |
| Ġie rrapportat tharrix tal-epatite, li ġew irrappurtati prinċipalment fil-bidu b'żidiet tal-ALT fis-serum, waqt it-trattament u wara li twaqqaf lamivudine. Il-maġġoranza tal-każi kienu limitati fihom infushom, madankollu rarament ħafna ġew osservati xi fatalitajiet (ara sezzjoni 4.4). | |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | |
| Komuni | Raxx, ħakk |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Komuni | Livelli oġhla ta' CPK |
| Komuni | Disturbi fil-muskoli, li jinkludu milagġja u bughawwieġ* |
| Mhux magħruf | Rabdomajlozi |

* Fi studji ta' Fażi III il-frekwenza osservata fl-grupp tat-trattament b'lamivudine ma kinetx akbar minn dik osservata fil-grupp tal-plaċebo

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tad-dejta limitata fi tfal b'età minn sentejn sa 17-il sena, ma kienx hemm kwistjonijiet ta' sikurezza ġodda identifikati meta mqabbla ma' adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

F'pazjenti infettati bl-HIV, każi ta' infjammazzjoni tal-frixa u newropatija periferali (jew parestiżja) ġew rappurtati. F'pazjenti b'epatite B kronika ma ġietx notata xi differenza fl-inkidenza ta' dawn il-każi bejn pazjenti li ħadu plaċebo u dawk li ħadu lamivudine.

Każi ta' aċidosi lattika, xi drabi fatali, normalment flimkien ma' epatomegalija u seatosi epatika ġew rappurtati f'każi ta' terapija analoga ta' kombinazzjoni ta' nukleosidi f'pazjenti b'HIV. Kien hemm rapporti rari ta' aċidosi lattika f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu lamivudine għall-kura tal-epatite B.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doza eċċessiva

Studji ta' każi akuti ta' dozi f'livelli qawwijin ħafna ta' lamivudine fl-annimali ma rriżultawx f'xi avvelenament ta' xi organu. Jeżisti xi taġħrif limitat dwar il-konsegwenzi akuti mit-teħid ta' dozi eċċessivi mill-bniedem. Ma kien hemm ebda fatalitajiet, u l-pazjenti fiequ. Ma rriżultaw ebda sinjali speċifiċi wara t-teħid ta' dozi eċċessivi bħal dawn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi monitorjat, u jingħata trattament ta' sostenn kif meħtieġ. Billi l-lamivudine jippermetti dijalisi, fit-trattament ta' doża eċċessiva tista' tintuża dijalisi kontinwa tad-demm, għalkemm dan għadu ma ġiex studjat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika - Antivirali għal użu sistemiku, nucleoside u nucleotide reverse transcriptase inhibitors Kodiċi ATC: J05A-F05

Lamivudine huwa sustanza antivirali li hu attiv kontra l-virus tal-epatite B fir-razez kollha ta' ċelluli ttestjati u f'animali infettati b'esperiment.

Lamivudine hu metabolizzat b' ċelluli infettati jew mhux infettati għad-derivat trifosfat (TP) li huwa l-forma attiva tat-taħlita parentali. Il-half-life intracellulari tat-trifosfat fil-epatociti hi ta' bejn 17-19-il siegħa *in vitro*. Lamivudine-TP jaħdem bħala sottostrat għall-*polymerase* virali tal-HBV.

Il-formazzjoni ta' aktar DNA virali tiġi mblukkata bid-dhul ta' lamivudine-TP fil-katina u t-tmiem sussegwenti tal-katina.

Lamivudine-TP ma jfixx il-metaboliżmu tad-*deoxynucleotide* fiċ-ċelluli normali. Hu wkoll inibitur verament dgħajef tad-DNA *polymerases* mammiferi alfa u beta. Barra minn hekk, lamivudine għandu f'tit effett fuq il-kontenut ta' DNA f'ċelluli mammiferi.

Fl-analiżi ta' l-effetti possibbli tas-sustanza fuq struttura mitokondrijali u l-kontenut u l-funzjoni ta' DNA, lamivudine ma nstabx li kellu xi effetti serji ta' tossiċità. Għandu potenzjal baxx ferm biex inaqqas il-kontenut ta' DNA mitokondrijali, ma jsirx parti permanenti ta' DNA mitokondrijali, u ma jaħdimx bħala inibitur ta' *mitochondrial DNA polymerase gamma*.

Esperjenza klinika

Esperjenza f'pazjenti b'CHB pożittiv għall-HbeAg u mard kumpensat tal-fwied

Fi studji b'kontrolli, sena waħda ta' terapija b'lamivudine żammet sostanzjalment ir-replikazzjoni ta' DNA HBV [34-57 % ta' pazjenti kellhom livelli taħt il-limiti li jitkejlu fl-assaġġ (soluzzjoni Abbott Genostics hybridization assay, LLOD < 1.6 pg/mL)], ġiebet għan-normal il-livell ta' ALT (40-72 % ta' pazjenti), ikkaġunat serokonverżjoni tal-HbeAg (telf ta' DNA tal-HbeAg u skoperta ta' HbeAb b'telf ta' HBV DNA [b'assaġġ konvenzjonali], 16-18 % ta' pazjenti), tejbet l-istologija (38-52% ta' pazjenti kellhom tnaqqis ta' ≥ 2 punti fil-Knodell Histologic Activity Index [HAI]) u naqqset l-avanz ta' fibrozi (f'3-17 % ta' pazjenti) u l-avanz għaċ-ċirrozi.

Meta t-trattament b'lamivudine tkompla għal sentejn oħra f'pazjenti li ma rnexxilhomx jiksbu serokonverżjoni tal-HbeAg fl-ewwel sena ta' l-istudji b'kontrolli, dan irriżulta f'aktar titjib fil-*bridging* tal-fibrozi. F'pazjenti bil-YMDD mutanti tal-HBV, 41/82 (50 %) pazjent kellhom titjib fl-infjammazzjoni tal-fwied u 40/56 (71 %) pazjent mingħajr il-YMDD mutanti tal-HBV kellhom titjib. Kien hemm titjib fil-*bridging* tal-fibrozi f'19/30 (63 %) pazjent mingħajr il-YMDD mutanti u 22/44 (50 %) pazjent bil-mutanti. F'hamsa fil-mija (3/56) ta' pazjenti mingħajr il-YMDD mutanti u f'13 % (11/82) ta' pazjenti bil-YMDD mutanti l-infjammazzjoni tal-fwied marret għall-aġħar meta paragonata ma' kif kienet qabel it-trattament. F'4/68 (6 %) pazjent bil-YMDD mutanti kien hemm avanz għal ċirrozi, filwaqt li fl-ebda pazjent mingħajr il-mutant kien hemm avanz għaċ-ċirrozi.

Fi studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti Asjatiċi (NUCB3018), ir-rata ta' serokonverżjoni tal-HbeAg u r-rata ta' normalizzazzjoni tal-ALT fl-aħħar tal-perjodu ta' 5 snin trattament kienet ta' 48 % (28/58) u 47 % (15/32) rispettivament. Is-serokonverżjoni tal-HbeAg żdiedet f'pazjenti b'livelli oġhljin ta' ALT; 77% (20/26) ta' pazjenti bl' ALT ta' qabel it-trattament >2 x ULN kellhom serokonverżjoni. Fl-aħħar tal 5 snin, il-pazjenti kollha kellhom livelli ta' HBV DNA li ma jitkejlux jew li kienu aktar baxxi meta mqabbla ma' livelli ta' qabel it-trattament.

Aktar riżultati mill-prova skond l-istat tal-YMDD mutanti huma miġbura f'Tabella 1.

Tabella 1: Riżultati ta' effikaċja 5 snin skond l-istat ta' YMDD (Studju Asjatiku) NUCB3018

| <i>Stat tal- YMDD mutanti tal-HBV</i> | Individwi, % (nru.) | |
|---|----------------------------|------------------------|
| | YMDD ¹ | Mhux YMDD ¹ |
| <u>Serokonverżjoni tal-HBeAg</u> | | |
| - Il-pazjenti kollha | 38 (15/40) | 72 (13/18) |
| - Linja bażi ALT ≤ 1 x ULN ² | 9 (1/11) | 33 (2/6) |
| - Linja bażi ALT > 2 x ULN | 60 (9/15) | 100 (11/11) |
| <u>HBV DNA li ma tkejjilx</u> | | |
| - Linja bażi ³ | 5 (2/40) | 6 (1/18) |
| - Ġimgha 260 ⁴ | 8 (2/25) | 0 |
| negattiv | 92 (23/25) | 100 (4/4) |
| pożittiv < linja bażi | 0 | 0 |
| pożittiv > linja bażi | | |
| <u>Normalizzazzjoni ALT</u> | | |
| - Linja bażi normal | 28 (11/40) | 33 (6/18) |
| fuq in-normal | 73 (29/40) | 67 (12/18) |
| - Ġimgha 260 normal | 46 (13/28) | 50 (2/4) |
| fuq in-normal < linja bażi | 21 (6/28) | 0 |
| fuq in-normal > linja bażi | 32 (9/28) | 50 (2/4) |

1 Pazjenti meqjusa bhala YMDD mutanti kienu dawk b' ≥5 % YMDD mutanti tal-HBV f' kwalunkwe sena tul il-perjodu ta' hames snin. Pazjenti kategorizzati bhala minghajn il- YMDD mutanti kienu dawk b' > 95 % HBV tat-tip selvaġġ f' kull sena tul il-perjodu ta' hames snin tal-istudju.

2 Limitu ta' fuq tan-normal

3 Soluzzjoni Abbott Genostics hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/mL)

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/mL)

Tagħrif komparattiv skont l-istat tal-YMDD kienu wkoll disponibbli għal assessjar istoloġiku imma sa tlett snin biss. F' pazjenti bil-YMDD mutanti tal-HBV, 18/39 (46 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 9/39 (23 %) marru għal-aġar. F' pazjenti minghajn il-mutanti, 20/27 (74 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 2/27 (7 %) marru għal-aġar.

Wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, ir-rispons seroloġiku u t-titfija klinika ġeneralment jibqgħu wara li twaqqaf l-lamivudine. Madankollu, wiehed jista jirkadi wara li jkun hemm serokonverżjoni. F' studju ta' tkompli fit-tul ta' pazjenti li kellhom serokonverżjoni qabel u waqqfu l-lamivudine, 39% tal-individwi kellhom irkadar viroloġiku tardiv. Għalhekk, wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, pazjenti għandhom jiġu monitorjati perjodikament biex wiehed ikun ċert li r-rispons seroloġiku u kliniku jibqa' tajjeb. F' pazjenti li ma jzommux rispons seroloġiku għal żmien twil, għandu jiġi kkunsidrat trattament mil-bidu b' lamivudine jew sustanza antivirali alternattiva biex jerga' jkun hemm kontroll kliniku tal-HBV.

F'pazjenti li baqgħu jiġu segwiti sa 16-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament fl-ewwel sena, zidiet fil-livelli tal-ALT ta' wara t-trattament kienu osservati iktar ta' spiss f'pazjenti li kienu ħadu lamivudine milli dawk tal-plaċebo. Paragun taż-żidiet fl-ALT ta' wara t-trattament bejn il-ġimgħa 52 u l-ġimgħa 68 f'pazjenti li ma baqgħux jieħdu lamivudine fil-ġimgħa 52 u pazjenti fl-istess studji li kienu ħadu plaċebo matul il-kors tat-trattament kollu jidher fit-Tabella 2. Kien hemm proporzjon baxx ta' pazjenti li kellhom żidiet fl-ALT wara t-trattament flimkien ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin u dan kien simili f'pazjenti fuq lamivudine jew fuq plaċebo.

Tabella 2: Żidiet fl-ALT ta' Wara t-Trattament f'Żewġ Studji Kontrollati bil-Plaċebo f'Adulti

| Valur Mhux Normali | Pazjenti b'żidiet ta' ALT / Pazjenti b'osservazzjonijiet* | |
|--|---|---------------|
| | Lamivudine | Placebo |
| ALT ≥ 2 x valur linja bażi | 37/137 (27 %) | 22/116 (19 %) |
| ALT ≥ 3 x valur linja bażi [†] | 29/137 (21 %) | 9/116 (8 %) |
| ALT ≥ 2 x valur linja bażi u ALT assolut > 500 IU/L | 21/137 (15 %) | 8/116 (7 %) |
| ALT ≥ 2 x valur linja bażi; u bilirubin > 2 x ULN and ≥ 2 x valur linja bażi | 1/137 (0.7 %) | 1/116 (0.9 %) |

*Kull pazjent jista' jkun rappreżentat f'kategorija waħda jew iżjed.

[†] Paragunabbli ma' tossiċità ta' Grad 3 skont kriterji modifikati tal-WHO. ULN=Il-limitu ta' fuq tan-normal.

Esperjenza f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg:

L-ewwel tagħrif jindika li l-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg tixbah dik f'pazjenti b'CHB pożittiv għall-HbeAg, b'71% ta' pazjenti fejn tbaxxa l-HBV DNA għal taħt il-limitu ta' kejl tal-assaġġ, 67% normalizzazzjoni ta' ALT u 38% b'titjib ta' HAI wara sena ta' trattament. Meta twaqqaf lamivudine, il-maġġoranza tal-pazjenti (70%) kellhom ritorn tar-replikazzjoni tal-virus. Hemm tagħrif minn studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti negattivi għall-HbeAg (NUCAB3017) li rċewew trattament b'lamivudine. Wara sentejn ta' trattament f'dan l-istudju, kien hemm normalizzazzjoni ta' ALT u HBV DNA li ma kienx osservat f'30/69 (43 %) u 32/68 (47 %) pazjent rispettivament u titjib fil-punteġġ nekro-infjammatorju f'18/49 (37 %) pazjent. F'pazjenti mingħajr il-YMDD mutanti tal-HBV, 14/22 (64 %) urew titjib fil-punteġġ nekro-infjammatorju u 1/22 (5 %) pazjent mar għal-agħar meta mqabbel ma' qabel ma mbeda t-trattament. F'pazjenti bil-mutanti, 4/26 (15 %) pazjenti wrew titjib fil-punteġġ nekro-infjammatorju u 8/26 (31 %) pazjenti marru għal-agħar meta mqabbla ma' qabel ma mbeda t-trattament. Ma kienx hemm pazjenti fl-ebda grupp li kellhom ċirrozi.

Frekwenza tal-ħruġ tal-YMDD mutanti tal-HBV u l-effett fuq ir-rispons tat-trattament:

Monoterapija bil-lamivudine twassal għas-selezzjoni tal-YMDD mutanti tal-HBV f' madwar 24% ta' pazjenti wara sena ta' terapija u din tiżdied għal 69 % wara 5 snin ta' terapija. L-iżvilupp tal-YMDD mutanti tal-HBV huwa assoċjat f'xi pazjenti, ma' rispons mnaqqas għat-trattament, kif muri mil-livell oġhla ta' HBV DNA u ta' ALT meta mqabbel mal-livelli ta' waqt terapija ta' qabel, mis-sinjali u s-sintomi avanzati tal-mard tal-fwied u/jew ir-rizultati nekro-infjammatorji epatiċi li sejrjn għall-agħar. Minħabba r-riskju tal-mutant YMDD tal-HBV, iż-żamma ta' monoterapija b'lamivudine mhijiex adatta għal pazjenti b'HBV DNA traċċabbli fis-serum fi żmien jew wara 24 ġimgħa ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju retrospettiv sabiex jiġu stabbiliti l-fatturi assoċjati ma' linja ta' riferiment għal HBV DNA, 159 pazjent Ażjatiku pożittivi għal HbeAg kienu ttrattati b'lamivudine u wara baqgħu jiġu segwiti għal perjodu medjan ta' kważi 30 xahar. Dawk b'livelli ta' HBV DNA oġhla minn 200 kopja/mL fis-6 xhar (24 ġimgħa) ta' terapija b'lamivudine kellhom probabilità ta' 60% li jiżviluppaw YMDD mutanti meta mqabbel ma' 8% ta' dawk b'livelli ta' HBV DNA inqas minn 200 kopja/mL fl-24 ġimgħa b'terapija b'lamivudine. Ir-riskju li jiżviluppa YMDD mutanti kien ta' 63% kontra 13% b'linja ta' riferiment ta' 1000 kopja/mL (NUCB3009 u NUCB3018).

Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied

Studji bi placebo b'hala kontroll ġew meqjusa mhux adattati għal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, u għalhekk ma sarux. Fi studji mhux kontrollati, meta lamivudine inġhata qabel u waqt trapjant, deher trażżin effettiv ta' HBV DNA u normalizzazzjoni ta' ALT. Meta tkomplet il-kura b'lamivudine wara trapjant kien hemm tnaqqis ta' infezzjoni mill-ġdid tal-graft mill-HBV, zieda f'telf ta' HbsAg u fuq rata ta' sena ta' sopravivenza ta' 76-100 %.

Kif kien maħsub minħabba l-immunosoppressjoni konkomitanti, ir-rata tal-YMDD mutanti tal-HBV li bdiet titfaċċa wara 52 ġimgħa ta' trattament kienet akbar (36 %-64 %) f'dawk bi trapjant tal-fwied milli f'pazjenti immunokompetenti b'CHB (14 %-32 %).

Esperjenza f'pazjenti b'CHB b'fibrozi fi stat avanzat u b'ċirrozi

Fi studju bi placebo b'hala kontroll f' 651 pazjent bl-epatite B kronika kumpensata klinikament u b'fibrozi jew ċirrozi konfermati istoloġikament, trattament b'lamivudine (tul ta' żmien medju 32 xahar) naqqas sinifikament ir-rata tal-iżvilupp totali tal-marda (34/436, 7.8 % għal lamivudine kontra 38/215, 17.7 % għal placebo, $p=0.001$), u dan intwera b' tnaqqis sostanzjali fil-proporzjon ta' pazjenti b'zieda fil-punteġġ ta' Child-Pugh (15/436, 3.4 % kontra 19/215, 8.8 %, $p=0.023$) jew dawk li żviluppaw karċinoma epatoċellulari (17/436, 3.9 % kontra 16/215, 7.4 %, $p=0.047$). Ir-rata tal-iżvilupp totali tal-marda fil-grupp tal-lamivudine kienet oġhla f' dawk l-individwi bil-YMDD mutanti tal-HBV DNA li jista' jiġi osservat (23/209, 11 %) meta mqabbla ma' dawk mingħajr il-YMDD mutanti tal-HBV li jista' jiġi osservat (11/221, 5 %). Madankollu, l-iżvilupp tal-marda f'individwi b'YMDD fil-grupp tal-lamivudine kien anqas mill-iżvilupp tal-marda fil-grupp placebo (23/209, 11 % kontra 38/214, 18 % rispettivament). Serokonverżjoni ta' HBeAg konfermata sehhet f' 47 % (118/252) ta' individwi li rċewew trattament b'lamivudine u 93 % (320/345) ta' individwi li kienu qed jirċievu lamivudine saru negattivi għal HBV DNA (VERSANT [verżjoni 1], b'assagġ tad-DNA, LLOD < 0.7 MEq/mL) waqt l-istudju.

Esperjenza fit-tfal u adolexxenti

Lamivudine inġhata lil tfal u adolexxenti b'CHB kumpensat fi studju bi placebo b'hala kontroll f'286 pazjenti bejn is-sentejn u 17-il sena. Din il-popolazzjoni kienet magħmula primarjament minn tfal b'epatite B minima. Doża ta' 3 mg/kg kuljum (sa massimu ta' 100 mg kuljum) intużat fi tfal bejn is-sentejn u 11-il sena u doża ta' 100 mg darba kuljum f'adolexxenti ta' minn 12-il sena 'l fuq. Din id-doża trid tiġi sostanzjata aktar. Id-differenza bejn ir-rati ta' serokonverżjoni (telf ta' HBV DNA bi skoperta ta' HbcAb) bejn placebo u lamivudine ma kinitx statistikament sinifikanti f'din il-popolazzjoni (ir-rati wara sena kienu 13 % (12/95) għal placebo kontra 22 % (42/191) għal lamivudine; $p=0.057$). L-inċidenza tal-YMDD mutanti tal-HBV kienet simili għal dik osservata fl-adulti u kienet tvarja bejn 19 % (31/166) fil-ġimgħa 52 sa 45 % (53/118) f'pazjenti li baqgħu kontinwament fuq it-trattament għal 24 xahar.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Lamivudine hu assorbit sew mill-parti gastrointestinali, u l-bijodisponibilità ta' lamivudine li jittiehed mill-ħalq minn adulti hi normalment bejn 80 % u 85 %. Wara li din il-medicina tkun ittiehded mill-ħalq, il-ħin medju (t_{max}) għal konċentrazzjonijiet massimi ta' serum hu ta' madwar 1.1-1.5 $\mu\text{g/mL}$ u l-livelli l-aktar baxxi kienu 0.015-0.020 $\mu\text{g/mL}$.

It-teħid ta' lamivudine mal-ikel irriżulta f'dewmien ta' t_{max} u ta' C_{max} aktar baxx (tnaqqas sa 47%). Madankollu, il-miżura (bażata fuq l-AUC) ta' lamivudine assorbit ma ġietx influwenzata, għalhekk lamivudine jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Studji ta' ġol-vini juru li l-volum medju ta' distribuzzjoni hu 1.3 L/kg. Lamivudine juri farmakokinetiċi lineari fuq il-medda ta' doži terapewtiċi u juri rabta baxxa ta' proteina tal-plażma għall-albumina.

Tagħrif limitat juri li lamivudine jidhol fis-sistema ċentrali nervuża u jilhaq il-fluwidu ċerebrospinali (CSF). Il-proporzjon medju ta' konċentrazzjoni ta' CSF/serum ta' lamivudine għal minn saġhtejn sa erba' siegħat wara li tittiehed kien bejn wieħed u ieħor ta' 0.12.

Bijotrasformazzjoni

Lamivudine jitneħħa prinċipalment permezz ta' eliminazzjoni mill-kliewi bħala sustanza mhix mibdula. Ftit hemm probabbiltà ta' azzjoni metabolika reċiproka mal-lamivudine minhabba l-okkorrenza baxxa (5-10 %) ta' metabolizmu tal-fwied u taqgħid baxx tal-proteina fil-plażma.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mis-sistema ta' lamivudine hi ta' madwar 0.3 L/h/kg. Il-half-life ta' eliminazzjoni osservata hi minn 5 sa 6 siegħat. Il-maġġoranza ta' lamivudine jiġi eliminat bla ma jinbidel fl-awrina permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u bi tnixxija attiva (is-sistema ta' trasport katjoniku organika). Madwar 70 % tal-eliminazzjoni ta' lamivudine issir mill-kliewi.

Popolazzjonijiet Speċjali

Studji fuq pazjenti b'mard fil-kliewi juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hi affettwata minn kliewi li ma jiffunzjonawx tajjeb. Tnaqqis tad-doża hu meħtieġ f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' lamivudine ma jintlaqtux hażin mill-mard tal-fwied. Tagħrif limitat minn pazjenti li jkunu qed jagħmlu trapjant tal-fwied juri li mard tal-fwied ma tantx għandu effett fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine sakemm ma jkunx hemm ukoll mard tal-kliewi.

F'pazjenti anzjani il-profil farmakokinetiku ta' lamivudine jindika li l-avvanz fl-età bin-nuqqas li jgħib fil-funzjonament tal-kliewi m'għandux xi effetti partikolari fuq l-esponiment ta' lamivudine, ħlief f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-teħid ta' lamivudine f'doži kbar fi studji dwar tossiċità fl-annimali ma wera ebda tossiċità serja ta' xi organi. Fl-ogħla livelli ta' dożaġġ, deheru xi effetti żgħar fuq indikaturi tal-funzjonament tal-fwied u l-kliewi flimkien ma' xi tnaqqis fil-piżijiet tal-fwied. It-tnaqqis ta' eritrociti u ta' newtrofili ġew identifikati bħala l-effetti l-iktar probabbli ta' rilevanza klinika. Dawn il-każi rarament deheru fi studji kliniċi.

Lamivudine ma kienx mutageniku f'testijiet ta' batterji, biss bħal hafna analogi nukleosidi wera attività f'assaġġ ċitogenetiku *in vitro* u f'analizi ta' limfoma fil-ġurdien. Lamivudine ma kienx ġenotossiku *in vivo* f'doži li rriżultaw f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 60-70 darba iktar mil-livelli ta' plażma klinika antiċipati. Billi l-attività mutagenika ta' lamivudine ma setgħetx tiġi konfermata b'testijiet *in vitro*, jista' jiġi konkluż li lamivudine m'għandux ikun ta' riskju ġenotossiku għal pazjenti li jkunu qed jieħduh.

Studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali ma wrewx evidenza ta' effett teratoġeniku u ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Lamivudine għandu effett letali kmieni fl-iżvilupp tal-embriju meta ngħata lil fniek waqt it-tqala meta dawn ġew esposti għal livell komparabbli ma' dak fil-bniedem, imma ma kellux dan l-effett fil-far anke meta dan ġie espost għal livelli fid-demem oghljin hafna.

Ir-riżultati ta' studji karċinoġeniċi fit-tul ta' lamivudine fil-firien u ġrieden ma wrewx potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-ġewwieni tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Sodium Starch Glycolate
Magnesium Stearate

Ir-rita tal-kisi tal-pillola

Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titanium dioxide
Macrogol 400
Polysorbate 80
Iron oxide yellow
Iron oxide red

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji

Folji bojod tal-PVC/PVdC-Aluminju

Daqsijiet ta' pakketti li fihom 28, 30, 84 jew 100 pillola miksija b'rita

Reċipjenti:

Reċipjenti opaki bojod tal-HDPE b'għatu tal-kamin abjad opaki tal-polyethylene reżistenti għal ftuħ mit-tfal b'siġill tal-induzzjoni.

Daqs tal-pakkett ta' 60 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Ottubru 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 09 Settembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
L-Ungerija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
Lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Folji:
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Għal użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

**MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lamivudine Teva 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Pakkett li jmiss mal-prodott (fojl tal-fojja)

1. ISEM IL- PRODOTT MEDIĊINALI

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
Lamivudine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Reċipjent tal-pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
Lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Reċipjent tal-pilloli
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għal użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/566/005 – 60 Pillola

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Pakkett ta' barra (kartuna):
Lamivudine Teva 100 mg

Il-pakkett li jmiss mal-prodott (tikketta tal-flixkun):
F'każ li ma jintużax pakkett ta' barra
Lamivudine Teva 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Pakkett ta' barra (kartuna):
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

Il-pakkett li jmiss mal-prodott (tikketta tal-flixkun):
F'każ li ma jintużax pakkett ta' barra
<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Pakkett ta' barra (kartuna):
PC:
SN:
NN:

Il-pakkett li jmiss mal-prodott (tikketta tal-flixkun):
F'każ li ma jintużax pakkett ta' barra
<PC:
SN:
NN:>

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita lamivudine

Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Lamivudine Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Lamivudine Teva
3. Kif għandek tiehu Lamivudine Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lamivudine Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lamivudine Teva u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Lamivudine Teva hija lamivudine.

Lamivudine Teva jintuża biex jikkura infezzjoni fit-tul (kronika) tal-epatite B fl-adulti.

Lamivudine Teva huwa medicina antivirali li trazzan il-virus tal-epatite B u tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha *inibituri ta' nucleoside analogue reverse transcriptase (NRTIs)*.

L-epatite B huwa virus li jinfetta l-fwied jikkawża infezzjoni fit-tul (kronika) u jista' jwassal għal ħsara fil-fwied. Lamivudine Teva jista' jintuża ma' nies li għandhom il-ħsara fil-fwied tagħhom imma li għadu jaħdem b'mod normali (*mard kumpensat tal-fwied*).

Il-kura b'Lamivudine Teva tista' twassal għal tnaqqis tal-virus tal-epatite B minn go fik. Dan għandu jwassal għal tnaqqis ta' ħsara fil-fwied u titjib fil-funzjoni tal-fwied. Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Lamivudine Teva bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effikaċja tal-kura tiegħek b'testijiet regolari tad-demmm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Lamivudine Teva

Tihux Lamivudine Teva

- jekk inti **allergiku** għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (*imnizzla fis-Sezzjoni 6*).
- ➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan jgħodd għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Lamivudine Teva jew medicini simili oħra huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Jeħtieġ li tkun konxju tar-riskji żejda:

- jekk qatt kellek tipi oħra ta' **mard tal-fwied**, bħal epatite Ċ

- jekk għandek hafna **piz żejjed** (speċjalment jekk inti mara).
- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik.** Jista' jkollok bżonn visti ekstra, inkluż testijiet tad-demmm, waqt li tkun qed tiehu l-medikazzjoni tiegħek. **Ara Sezzjoni 4** għal aktar informazzjoni **dwar ir-riskji.**

Tiqafx tiehu Lamivudine Teva mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, għax tista' tirriskja li l-marda tiegħek ta' l-epatite B tmurlek għall-aġġar. Meta tieqaf tiehu Lamivudine Teva jibqa' jimmonitorjak minn tal-anqas għal erba' xhur biex jara jkunx hemm xi problemi. Dan ifisser li jkollu jehodlok kampjuni tad-demmm biex jiċċekkja jekk għandekx livelli ta' enzimi għoljin li jistghu jindikaw ħsara fil-fwied. Ara sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni dwar kif tiehu Lamivudine Teva.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-epatite B jizviluppaw mard ieħor, li jista' jkun serju. Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Lamivudine Teva.

- ➔ Aqra l-informazzjoni 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija għall-Epatite B' f' Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Ipproteġi persuni oħra

Infezzjoni tal-epatite B tinfirex permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni, jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat (per eżempju, b'self ta' labar għall-injezzjoni). Lamivudine Teva mhux se jwaqqfek milli tghaddi l-infezzjoni tal-epatite B lil persuni oħra. Biex tippoteġi persuni oħra milli jiġu infettati bl-epatite B:

- **Uża kondom** meta jkollok sess orali jew penetrattiv.
- **Tirriskjax trasferiment ta' demm** - pereżempju, issellifx siringi.

Mediċini oħra u Lamivudine Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu xi medicina ġdida waqt li tkun qed tiehu Lamivudine Teva.

Dawn il-mediċini m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Lamivudine Teva:

- mediċini (normalment likwidi) li fihom sorbitol u alkoħol ieħor taz-zokkor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
 - mediċini oħra li fihom lamivudine, li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV (xi kultant imsejjaħ virus tal-AIDS)
 - emtricitabine (li jintuża biex jittratta l-HIV jew infezzjoni ta' epatite B).
 - cladribine, jintuża għall-kura ta' **lewkimja taċ-ċellula sufija**
- ➔ **Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiġi kkurat/a bi kwalunkwe wieħed minn dawn.

Tqala

Jekk int tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Lamivudine Teva waqt it-tqala tiegħek.

Twaqqafx il-kura b'Lamivudine Teva mingħajr ma jgħidlek tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Treddigh

Lamivudine Teva jista' jgħaddi fil-ħalib tal-omm. Jekk inti qed tredda' jew qed tippjana li tredda':

- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tiehu Lamivudine Teva.

Sewqan u thaddim ta' magni:

Lamivudine Teva jista' jġieghlek thossok għajjen/a, u dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

➔ Issuqx jew tużax magni sakemm ma tkunx ċert/a li mintix affettwat/a.

3. Kif ghandek tiehu Lamivudine Teva

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tieghek

Lamivudine Teva jghin biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-epatite B tieghek. Ghandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex tikkontrolla l-infezzjoni u twaqqaf il-marda milli tmur għall-agħar.

➔ **Żomm kuntatt mat-tabib tieghek, u tieqafx tiehu Lamivudine Teva** minghajr il-parir tat-tabib tieghek.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża tas-soltu ta' Lamivudine Teva hi ta' pillola waħda (100 mg lamivudine) darba kuljum.

It-tabib tieghek għandu mnejn jippreskrivi doża aktar baxxa jekk għandek problemi bil-kliewi tieghek. Soluzzjoni orali ta' Lamivudine hija disponibbli għall-persuni li għandhom bżonn doża aktar baxxa mis-soltu, jew li ma jistgħux jiehdu pilloli.

➔ **Kellem lit-tabib tieghek jekk dan japplika ghalik.**

Jekk diġà qed tiehu xi medicina oħra li fiha lamivudine għall-infezzjoni tal-HIV, it-tabib tieghek se jkompli jikkurak bid-doża l-għolja, (generalment 150 mg darbtejn kuljum), għax id-doża ta' lamivudine f' Lamivudine Teva (100 mg) mhux biżżejjed biex tikkura infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel il-kura tal-HIV tieghek, l-ewwel iddiskuti din il-bidla mat-tabib tieghek.

Ibla' l-pillola shiħa, ma' ftit ilma. Lamivudine Teva jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Lamivudine Teva aktar milli support

Jekk bi żball tiehu aktar Lamivudine Teva milli għandek bżonn mhux probabbli li se johloqlok xi problemi serji. Jekk bi żball tiehu żżejjed, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi sptar qrib għal xi parir li tkun teħtieġ.

Jekk tinsa tiehu Lamivudine Teva

Jekk tinsa tiehu doża, hudħa malli tiftakar. Imbagħad kompli l-kura tieghek bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Tieqafx tiehu Lamivudine Teva

M'għandekx tieqaf tiehu Lamivudine Teva minghajr ma tgħid lit-tabib tieghek. Hemm riskju li l-epatite tieghek tmur għall-agħar (ara sezzjoni 2). Meta tieqaf tiehu Lamivudine Teva, it-tabib tieghek ser jimmonitorjak għal mill-inqas erba' xhur biex jiċċekkja għal xi problemi. Dan ifisser li se jeħodlok xi kampjuni tad-demem biex jiċċekkja għal xi livelli elevati ta' enzimi tal-fwied, li jstgħu jindikaw ħsara fil-fwied.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Minbarra l-effetti sekondarji elenkati taħt għal Lamivudine Teva, jista' jiżviluppa mard ieħor waqt terapija għall-epatite B.

➔ Huwa importanti li taqra l-informazzjoni taħt 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija għall-epatite B'.

Effetti sekondarji li kienu irrappurtati b' mod komuni fi provi kliniċi b' Lamivudine kienu gheja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġiġħ ħafif tal-grizmejn, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-istonku u uġiġħ, dardir, rimettar u dijarea, zieda fl-enzimi tal-fwied u enzimi prodotti fil-muskoli (*ara isfel*).

Reazzjoni allergika

Dawn huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).. Sinjali jinkludu:

- nefħa fil-kpiepel tal-ġhajnejn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- diffikultà biex tibra' jew tieħu n-nifs

➔ **Ikkuntattja tabib immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Waqf it-tehid ta' Lamivudine Teva.**

Effetti sekondarji maħsuba li huma kawżati minn Lamivudine Teva

Effett sekondarju komuni ħafna (li jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10) li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- zieda fil-livell ta' xi enzimi tal-fwied (*transaminases*), li jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni jew ħsara fil-fwied.

Effett sekondarju komuni (li jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10):

- buġħawwieġ u uġiġħ fil-muskoli
- raxx fil-ġilda jew urtikarja fil-ġisem, ikun fejn ikun

Effett sekondarju komuni li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- zieda fil-livell ta' enzima magħmula fil-muskoli (*creatine phosphokinase*) li jista' jkun sinjal li tessut tal-ġisem għandu l-ħsara.

Effetti sekondarji oħra

Effetti sekondarji oħra seħħew f' għadd żgħir ta' persuni imma l-frekwenza tagħhom għadha mhux magħrufa

- ħsara fit-tessut tal-muskolu
- irkadar ta' mard tal-fwied wara li jitwaqqaf Lamivudine Teva jew waqt il-kura jekk il-virus tal-epatite B jsir rezistenti għal Lamivudine Teva. F' xi persuni dan jista' jikkawża l-mewt.
- aċidozi lattika (*ara s-sezzjoni li jmiss, 'Effetti sekondarji oħra possibbli b' terapija għall-Epatite B'*)

Effett sekondarju li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli involuti fit-tagħqid tad-demmm (*trombocitopenija*).

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

➔ **Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.** Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra possibbli ta' terapija għall-Epatite B

Lamivudine Teva u medicini relatati (NRTIs) jistgħu jikkawżaw l-iżvilupp ta' mard ieħor waqt kura tal-epatite B.

Aċidozi lattika hija effett sekondarju rari iżda serju

Xi persuni li jieħdu Lamivudine Teva, jew medicini oħra bħalu (NRTIs), jistgħu jiżviluppaw marda msejħa aċidozi lattika, flimkien ma' tkabbir tal-fwied.

Aċidozi lattika hija kkawżata minn akkumulazzjoni ta' aċidu lattiku fil-ġisem. Hija rari; jekk isseħħ, normalment tiżviluppa wara ftit xhur ta' kura. Tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, peress li tikkawża falliment ta' organi interni.

Aċidożi lattika hija aktar probabbli li tiżviluppa f'persuni li għandhom mard tal-fwied, jew f'persuni obesi (għandhom ħafna piż żejjed), speċjalment nisa.

Sinjali ta' aċidożi lattika jinkludu:

- nifs fil-fond, mghaġġel u b'diffikultà
- hedla ta' ngħas
- tnemnim jew dgħjufija fil-riglejn
- thossok imdardar (tqalligh), tirremetti (rimettar)
- uġigh fl-istonku.

Waqt il-kura tiegħek, it-tabib tiegħek ser jissorveljak għal sinjali ta' aċidożi lattika. Jekk għandek kwalunkwe sintomu elenkat fuq, jew xi sintomi oħra li qed jinkwetawk:

➔ **Ara lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lamivudine Teva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur jew il-kartuna u l-pakkett bil-folji wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tużax Lamivudine Teva jekk tinduna b'xi bidla fid-dehra tal-pillola.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lamivudine Teva

- Is-sustanza attiva hi lamivudine. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate, magnesium stearate. Il-kisi tar-rita tal-pillola: Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, polysorbate 80, iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Lamivudine Teva u l-kontenut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita orangjo, f'għamla ta' kapsula, mzaqqa fuq żewġ naħat - li fuqha hemm mnaqqax "L-100" fuq naħa waħda u m'għandu xejn fuq in-naħa l-oħra.

Lamivudine Teva jiġi f'folji tal-aluminju li fihom 28, 30, 84 jew 100 pillola jew reċipjenti tal-HDPE li fihom 60 pillola.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

Manifatturi

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filial
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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>