

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lamivudine Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

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.

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 fibroži. It-tneċċija tat-trattament b'lamivudine għandha tiġi kkunsidrata biss meta l-użu ta' sustanza antivirali alternattiva flimkien ma' barriera ġenetika oġġla mhix disponibbli jew xierqa (ara sezzjoni 5.1).
- mard mhux ikkumpensat tal-fwied flimkien ma' sustanza oħra mingħajr *cross-resistance* għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

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.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux ikkumpensat, lamivudine għandu dejjem jiġi wżat flimkien ma' sustanza oħra, li m'għandhiex *cross-resistance* għal lamivudine, biex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza u biex tinkiseb soppressjoni virali mgħaġġla.

Tul tat-trattament

It-tul ta' trattament ottimali mhuwiex 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 ċċekkjati 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'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew 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 perijodikament 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 it-trattament 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' trattament 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)

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

It-tagħrif disponibbli dwar pazjenti għaddejmin minn proċess intermittenti ta' dijaliżi 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-tnehhija tal-kreatinina mill-pazjent, ma jibqax aktar hteġa għal aġġustamenti tad-dożaġġ waqt li jkun għaddej il-proċess ta' dijaliżi.

Indeboliment fil-fwied:

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

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qed jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament antiretrovirali kkombinat li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha tintuża.

Anzjani

F'pazjenti anzjani, minkejja li normalment ix-xjuħija ġġib tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, 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 għandhom 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 vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Attakk qawwi tal-epatite

Attakki qawwija waqt it-trattament

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' jiżdied waqt li l-livelli ta' HBV DNA jonqsu. F'pazjenti b'mard ikkumpensat tal-fwied, dawn iż-żjidi ta' ALT fis-serum generalment ma kienux akkumpanjati minn zieda 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 tittharax l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'zieda tas-serum ALT u jitfaċċa mill-ġdid HBV DNA (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, għandha tigi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr reżistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

Attakki qawwija wara li jitwaqqaf it-trattament

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 trattament attiv ta' wara, l-inċidenza ta' zieda f'ALT wara t-trattament (aktar minn 3 darbiet il-linja bażi) kienet ogħla f'pazjenti ttrattati b'lamivudine (21%) meta mqabbla ma' daww li ngħataw placebo (8%). Madankollu, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom elevazzjonijiet wara t-trattament assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina kien baxx u simili fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Ara Tabella 3 f'sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni dwar il-frekwenza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara t-trattament. Għal pazjenti ttrattati b'lamivudine, il-maġġoranza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara t-trattament sehhew bejn 8 u 12-il ġimgħa wara t-trattament. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ma rkadewx, madankollu kienu osservati xi fatalitajiet. Jekk Lamivudine Teva jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perġodikament 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 għajjena, il-hruġ mill-ġdid ta' l-epatite mat-twaqqif ta' lamivudine jew in-nuqqas ta' effettività waqt it-trattament 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 t-trattament jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemmx dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' trattament 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 rrapportati jinkludu mard fid-demm (anemija, newtropenja) u mard metaboliku (iperlajpejżimja). Ġew 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 għet esposta *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi għandha tibqa' tiġi ssorveljata klinikament u b'testijiet fil-laboratorju u għandha tkun investigata sew għal possibiltà ta' disfunzjoni tal-mitokondrija jekk jidhru xi sinjali jew sintomi rilevanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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 għetx 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 ħin, 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 bħalissa qegħdin jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament b'kors ta' kombinazzjoni antiretrovirali li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' anti-retrovirali ohra) għandha tintuża.

Id-doża tas-soltu ta' 100 mg ta' lamivudine użata għat-trattament ta' HBV mhijiex xierqa għal pazjenti li jakkwistaw l-HIV jew li huma infettati kemm bl-HBV u bl-HIV. Jekk pazjent b'infezzjoni tal-HIV mhux rikonoxxuta jew mhux ittrattata jiġi preskritt id-doża ta' lamivudine rakkomandata għat-trattament tal-HBV, x'aktarx li tirriżulta emergenza rapida ta' reżistenza għall-HIV u limitazzjoni tal-għażliet ta' trattament minhabba d-doża sottoterapewtika u l-użu mhux xieraq ta' monoterapija għat-trattament tal-HIV. Pariri u ttestjar tal-HIV għandhom jiġu offruti lill-pazjenti kollha qabel ma tibda t-trattament b'lamivudine għall-HBV u perjodikament waqt it-trattament.

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-ohrajn u għalhekk, għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

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

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

Eċċipjent

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

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 minhabba 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-rotta 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 dehru 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 ziedet 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 tbiddlitx 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

Minhabba 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 intraċellulari 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-għoti 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-għoti fl-istess ħin kroniku ta' Lamivudine Teva ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni osmotika jew alkohol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HBV meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jiġi evitat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fl-annimali b'lamivudine wrew żieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fil-fniek iżda mhux fil-firien (ara sezzjoni 5.3). Intwera li fil-bnedmin isehh trasferiment ta' lamivudine mill-plaċenta.

Dejta disponibbli fil-bniedem mir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali li tirrapporta aktar minn 1000 riżultat mill-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat mit-tieni u t-tielet trimestru ta' esponiment fin-nisa tqal ma tindikax effett ta' malformazzjoni u effett fil-fetu/fit-tarbija tat-twelid. Inqas minn 1 % ta' dawn in-nisa ġew ittrattati għall-HBV, waqt li l-maġġoranza ġiet ittrattata għall-HIV f'dożi oġġla u b' medikazzjonijiet konkomitanti oħra. 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.

Treddigh

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 jilhq 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-treddigh 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-treddigh jista' jiġi kkonsidrat f'ommijiet li qed ireddegħu u li qed jiġu trattati b'lamivudine għal HBV meta wiehed jikkonsidra l-benefiċċju ta' treddigh 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-treddigh biex jitnaqqas ir-riskju li jitfaċċaw mutanti reżistenti ta' lamivudine fit-tarbija.

Fertilità

Studji riproduttivi fl-annimali 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 joħolqu 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 trattament b'lamivudine. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' lamivudine għandu jittiehdu 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' żidiet 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, uġiġħ ħafif fil-gerżuma u t-tonsilli, uġiġħ ta' ras, uġiġħat addominali, u uġiġħ, 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 daww ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li jkun 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 tittiehed 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 fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari ħafna	Aċidożi lattika
Disturbi fis-sistema immuni:	
Rari	Anġjoedema
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni ħafna	Livelli oġhla ta' ALT (ara sezzjoni 4.4)
Ġie rappurtat 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-placebo

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta b'lamivudine, ma ġew identifikati ebda sinjali jew sintomi speċifiċi, hlief dawk imnizzla bħala reazzjonijiet avversi.

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-demem, għalkemm dan għadu ma ġiex studjat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lamivudine huwa sustanza antivirali li hu attiv kontra l-virus tal-epatite B fir-razez kollha ta' ċelluli ttestjati u f'annimali 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 intraċellulari tat-trifosfat fil-epatociti hi ta' bejn 17-19-il siegħa *in vitro*. Lamivudine-TP jahdem 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 jfixkilx 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 jahdimx bħala inibitur ta' *mitochondrial DNA polymerase gamma*.

Effikaċja klinika u sigurtà

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 jitkejl fuq l-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'assagġ 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 ir-riżultat 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-agħar 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 oghljn ta' ALT; 77% (20/26) ta' pazjenti bl' ALT ta' qabel it-trattament $> 2 \times$ ULN kellhom serokonverżjoni. Fl-aħħar tal 5 snin, il-pazjenti kollha kellhom livelli ta' HBV DNA li ma jitkejjlux 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

Stat tal- YMDD mutanti tal-HBV	Individwi, % (nru.)	
	YMDD¹	Mhux YMDD¹
<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)
- Ġimgħa 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)
- Ġimgħa 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 b'hala YMDD mutanti kienu daww b' ≥5 % YMDD mutanti tal-HBV f'kwilunkwe sena tul il-perjodu ta' hames snin. Pazjenti kategorizzati b'hala mingħajr il- YMDD mutanti kienu daww 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 mingħajr 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 perijodikament 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, żidiet fil-livelli tal-ALT ta' wara t-trattament kienu osservati iktar ta' spiss f'pazjenti li kienu hađu lamivudine milli daww tal-placebo. Paragun taż-żidiet fl-ALT ta' wara t-trattament bejn il-ġimgħa

52 u l-ġimgħa 68 f'pazjenti li ma baqgħux jiehdu lamivudine fil-ġimgħa 52 u pazjenti fl-istess studji li kienu hađu placebo 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 placebo.

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

Valur Mhux Normali	Pazjenti b'żidiet ta' ALT / Pazjenti b'osservazzjonijiet*	
	Lamivudine	Placebo
ALT $\geq$ 2 x valur linja bażi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq$ 3 x valur linja bażi [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq$ 2 x valur linja bażi u ALT assolut > 500 IU/L	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 x valur linja bażi; u bilirubin > 2 x ULN and $\geq$ 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-ħrug 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 oġġla ta' HBV DNA u ta' ALT meta mqabbel mal-livelli ta' waqt terapija ta' qabel, mis-sinjali u s-sintomi avvanzati tal-mard tal-fwied u/jew ir-riżultati nekro-infjammatorji epatiċi li sejrjn għall-agħar. Minhabba 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' trattament (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju *double-blind* f'pazjenti b'CHB bil-mutant YMDD tal-HBV u b'mard ikkompensat tal-fwied (NUC20904), b'rispons viroloġiku u bijokimiku għal lamivudine mnaqqas (n=95), iż-żieda ta' adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum flimkien ma' terapija b'lamivudine 100 mg għal 52 ġimgħa rriżulta f'nuqqas medju fl-HBV DNA ta' 4.6 log₁₀ kopji/ml meta komparat ma' żieda medja ta' 0.3 log₁₀ kopji/ml f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija. Il-livell ta' ALT ġie għan-normal f'31 % (14/45) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kkombinata meta komparat ma' 6 % (3/47) li kienu qed jirċievu lamivudine waħdu. Soppressjoni virali nżammet (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' trattament sa ġimgħa 104 bil-pazjenti jibqgħu jkollhom titjib kontinwu fir-risponsi viroloġiċi u bijokimiki.

Fi studju retrospektiv 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 oghla minn 200 kopja/mL fis-6 xhar (24 ġimgha) 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 ġimgha 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 bħala kontroll ġew meqjusa mhux adattati għal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, u għalhekk ma sarux. Fi studji mhux kontrollati, meta lamivudine ingħata qabel u waqt trapjant, deher trażżin effettiv ta' HBV DNA u normalizzazzjoni ta' ALT. Meta tkompla t-trattament 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 mahsub minhabba l-immunosoppressjoni konkomitanti, ir-rata tal-YMDD mutanti tal-HBV li bdiet titfaċċa wara 52 ġimgha ta' trattament kienet akbar (36 %-64 %) f'dawk bi trapjant tal-fwied milli f'pazjenti immunokompetenti b'CHB (14 %-32 %).

Erbgħin pazjent (negattivi għal HBeAg jew pożittivi għal HBeAg) b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew b'HBV li reġa' tfaċċa wara trapjant tal-fwied u bil-mutant YMDD dahlu wkoll f'parti *open label* tal-istudju NUC20904. Żjieda ta' 10 mg adefovir dipivoxil darba kuljum ma' terapija kontinwa ta' lamivudine 100 mg għal 52 ġimgha wasslet għal tnaqqis medjan f'HBV DNA ta' 4.6 log₁₀ kopji/mL. Wara sena ta' terapija kien osservat ukoll titjib fil-funzjoni tal-fwied. Dan il-grad ta' soppressjoni virali inżamm (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' trattament sa ġimgha 104 u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom titjib fil-markaturi tal-funzjoni tal-fwied u komplew jiksbru benefiċċju kliniku.

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

Fi studju bi placebo bħala 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'żieda 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 oghla 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, LOD < 0.7 MEq/mL) waqt l-istudju.

Esperjenza fit-tfal u adolexxenti

Lamivudine ingħata lil tfal u adolexxenti b'CHB kumpensat fi studju bi placebo bħala 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-ġimgha 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-halq minn adulti hi normalment bejn 80 % u 85 %. Wara li din il-medicina tkun ittiedet mill-halq, il-hin medju (T_{max}) għal konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (C_{max}) hu ta' madwar siegħa. F'livelli ta' doži terapewtiċi, jiġifieri 100 mg darba kuljum, is- C_{max} huwa bejn wiehded u ieħor 1.1-1.5 µg/mL u l-livelli l-aktar baxxi kienu 0.015-0.020 µg/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 jidhori 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 wiehded 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 18 sa 19 -il siegħa. 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, flief 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'assagġ 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' plazma klinika

antiċipati. Billi l-attività mutaġenika 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 jieħduha.

Studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali ma wrewx evidenza ta' effetti teratoġeniku u ma wrew l-ebda effetti fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Lamivudine għandu effetti 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-demm oġġjini għafna.

Ir-riżultati ta' studji karcinogeniċi fit-tul ta' lamivudine fil-firien u grieden ma wrewx potenzjal karcinogeniku.

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 Inkompatibbiltajiet

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

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

Reċipjenti tal-pilloli opaki bojod tal-HDPE b'għatu tal-kamin abjad opak tal-polypropylene li juri jekk ikun hemm tbaġħbis u 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 jkun 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 (flixkun)
EU/1/09/566/006 – 60 Pillola (flixkun b'tapp li juri jekk ikun hemm tbaġħbis)

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 <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS 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 GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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 (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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.

ANNESS 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-halq

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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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/1/09/566/001 – 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 inkluż.

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-folja)

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 GHAR-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
EU/1/09/566/006

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-flixxun):

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 għet 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum 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 taħżen Lamivudine Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lamivudine Teva u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Lamivudine Teva hija lamivudine.

Lamivudine Teva jintuża fit-trattament ta' 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 msejja *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*) kif ukoll flimkien ma' medicini oħrajn f'persuni li għandhom ħsara fil-fwied u dan ma jiffunzjonax kif suppost (ħsara fil-fwied mhix ikkumpensata).

It-trattament b'Lamivudine Teva jista' jwassal 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 għat-trattament b'Lamivudine Teva bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effikaċja tat-trattament tiegħek b'testijiet regolari tad-demem.

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

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu joffrilek pariri u ttestjar għall-infezzjoni tal-HIV qabel tibda t-trattament b'lamivudine għall-infezzjoni tal-epatite B u waqt it-trattament. Jekk għandek jew tiehu infezzjoni tal-HIV, ara sezzjoni 3.

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 mediċini simili ohra huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Jehtieg li tkun konxju tar-riskji żejda:

- **jekk qatt kellek tipi ohra ta' mard tal-fwied, bhal epatite Ċ**
- **jekk ghandek hafna piż żejjed (speċjalment jekk inti mara).**
- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wahda 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-aġħar. 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 hsara fil-fwied. Ara sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni dwar kif tiehu Lamivudine Teva.

Ipproteġi persuni ohra

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 ohra. Biex tippoteġi persuni ohra milli jiġu infettati bl-epatite B:

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

Mediċini ohra u Lamivudine Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, hadd dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż mediċini mill-hexjex jew mediċini ohra li xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tibda tiehu xi mediċina 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 alkohol ieħor taz-zokkor (bhal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
 - mediċini ohra li fihom lamivudine, li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV (xi kultant imsejjah virus tal-AIDS)
 - emtricitabine (li jintuża biex jittratta l-HIV jew infezzjoni ta' epatite B).
 - cladribine, jintuża għat-trattament ta' **lewkimja taċ-ċellula sufija**
- ➔ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat/a bi kwalunkwe wieħed minn dawn.**

Tqala u treddigh

Jekk inti 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 it-trattament b'Lamivudine Teva mingħajr ma jgħidlek tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

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 tħossok 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.

Lamivudine Teva fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Lamivudine Teva

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

Lamivudine Teva jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-epatite B tiegħek. Għandek bżonn tibqa' tiegħu kuljum biex tikkontrolla l-infezzjoni u twaqqaf il-marda milli tmur għall-agħar.

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

Kemm għandek tiehu

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

It-tabib tiegħek għandu mnejn jippreskrivi doża aktar baxxa jekk għandek problemi bil-kliwiei tiegħek. 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 tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Pazjenti li wkoll għandhom jew jistgħu jiehdu infezzjoni bl-HIV

Jekk għandek jew tiehu HIV li mhux qed jiġi ttrattat b'medicini waqt li qed tiehu lamivudine għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite B, il-virus tal-HIV jista' jiżviluppa reżistenza għal ċerti medicini tal-HIV u jsir aktar diffiċli biex jiġi ttrattat. Lamivudine jista' jintuża wkoll biex jittratta infezzjoni bl-HIV. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni bl-HIV. It-tabib tiegħek jista' jittrattak b'medicina oħra li fiha doża oġġla ta' lamivudine, ġeneralment 150 mg darbtejn kuljum, peress li d-doża aktar baxxa ta' 100 mg lamivudine mhix biżżejjed biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel it-trattament tal-HIV tiegħek, l-ewwel iddiskuti din il-bidla mat-tabib tiegħek.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Ibla' l-pillola shiha, ma' f'it ilma. Lamivudine Teva jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Lamivudine Teva aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu żżejjed Lamivudine Teva, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi sptar qrib għal xi parir li tkun tehtiegħ. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Lamivudine Teva.

Jekk tinsa tiehu Lamivudine Teva

Jekk tinsa tiehu doża, huwa malli tiftakar. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Tieqafx tiehu Lamivudine Teva

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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, żieda 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 tibla' jew tieħu n-nifs

➔ **Ikkuntattja tabib immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Waqqaf 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-demem huwa:

- żieda 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):

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

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

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

Effett sekondarju rari ħafna (dan jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10,000) huwa:

- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demem).

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 it-trattament jekk il-virus tal-epatite B jsir rezistenti għal Lamivudine Teva. F'xi persuni dan jista' jikkawża l-mewt.

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

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

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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.

Ti hux 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 gurnata 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-ispiżjar 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 miksiya 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 miksiya b'rita oranġjo, 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

Manifattur

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

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

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

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

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

TEVA HELLAS A.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

Italia

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

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

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