

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Teva 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pomarańczowe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki – z wytłoczonym napisem „L 100” po jednej stronie, gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lamivudine Teva jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe (patrz punkt 5.1).
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lamivudine Teva powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli:

Zalecaną dawką produktu Lamivudine Teva jest 100 mg raz na dobę.

U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z drugim lekiem, bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności oraz w celu uzyskania szybkiego zahamowania replikacji wirusa.

Czas trwania leczenia:

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznan.

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZWB, ang. CHB, chronic hepatitis B) bez marskości leczenie powinno być

prowadzone przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBeAg (zanik HbeAg, zanik miana HBV DNA z wykryciem HBeAb), aby ograniczyć ryzyko nawrotu wirusologicznego lub do serokonwersji HBsAg lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po zakończeniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana HBV DNA w surowicy, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.

- U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB (mutant pre-core) bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia zalecana jest ponowna ocena w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal właściwe dla pacjenta.
- U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku przerywania podawania lamiwudyny, pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia nawrotu zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Oporność kliniczna

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, zarówno z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, jak i z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, rozwój zmutowanych HBV z mutacją YMDD (tyrozyna-metionina-asparaginian–asparaginian) może powodować zmniejszoną odpowiedź terapeutyczną na lamiwudynę, na którą wskazuje zwiększenie HBV DNA i AlAT w porównaniu z poprzednio oznaczanymi w trakcie leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną w monoterapii należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

Stężenie lamiwudyny w surowicy (AUC) zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę dawkowanie należy zmniejszyć. Lamivudine Teva nie jest odpowiednim produktem w przypadku konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 100 mg.

Wyniki badań pacjentów poddawanych okresowej hemodializie (≤ 4 godz. dializy 2-3 razy w tygodniu) wskazują, że po początkowym zmniejszeniu dawki lamiwudyny dokonanej w zależności od wartości klirensu kreatyniny, dalsza zmiana dawkowania nie jest konieczna podczas trwania dializy.

Zaburzenia czynności wątroby:

Wyniki badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z krańcową niewydolnością wątroby oczekujących na transplantację, wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że nie jest konieczne dostosowanie dawki lamiwudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby, jeżeli nie towarzyszy jej niewydolność nerek.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lamivudine Teva u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lamivudine Teva można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia

Samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność ALAT w surowicy może się zwiększać w trakcie zmniejszania się stężenia HBV DNA w surowicy. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby razem ze zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani objawy dekompensacji czynności wątroby.

Podczas długotrwałego leczenia została wyodrębniona subpopulacja wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na lamiwudynę (mutacja YMDD wirusa HBV). U niektórych pacjentów powstanie mutacji YMDD wirusa HBV może powodować zaostrzenie zapalenia wątroby, głównie stwierdzone na podstawie zwiększenia aktywności ALAT i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia

Zaostrzenie zapalenia wątroby obserwowano u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B, i zwykle jest ono wykrywane na podstawie zwiększenie aktywności ALAT oraz ponownego pojawienia się HBV DNA w surowicy krwi. W kontrolowanych badaniach III fazy z obserwacją po okresie leczenia, bez stosowania aktywnego leku, częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT (więcej niż 3-krotnie powyżej wartości początkowej) po leczeniu, była większa u pacjentów leczonych lamiwudyną (21%) w porównaniu do otrzymujących placebo (8%). Jednakże odsetek pacjentów, u których po leczeniu zwiększona aktywność ALAT była związana ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, był mały i podobny w obu badanych grupach (patrz tabela 3, w punkcie 5.1). U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności ALAT po leczeniu występowała między 8. i 12. tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednak w niektórych przypadkach doszło do zgonu. W przypadku przerwania leczenia produktem Lamivudine Teva u pacjentów należy okresowo kontrolować stan kliniczny i wykonywać testy czynności wątroby (aktywność ALAT i stężenie bilirubiny w surowicy) przez co najmniej 4 miesiące, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaostrzenie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

U biorców narządów i pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby aktywna replikacja wirusa stanowi większe ryzyko. Z powodu krańcowej czynności wątroby u tych pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną lub w przypadku braku skuteczności leczenia może doprowadzić do ciężkiej, a nawet zakończonej zgonem niewyrównanej choroby wątroby.

U takich pacjentów należy monitorować parametry kliniczne, wirusologiczne i serologiczne związane z zapaleniem wątroby typu B, czynność wątroby i nerek, odpowiedź przeciwwirusową podczas leczenia (przynajmniej raz na miesiąc), a jeżeli leczenie jest przerwane z jakiegokolwiek powodu, przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do monitorowanych parametrów laboratoryjnych należą (jako minimum) aktywność AlAT w surowicy, stężenie bilirubiny, albumin, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i ocena wiremii: antygeny i przeciwciała HBV, a jeżeli to możliwe, to także miano HBV DNA w surowicy. Pacjenci z objawami niewydolności wątroby w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia powinni być częściej monitorowani niż jest to standardowo zalecane.

Brak wystarczających danych potwierdzających korzyści ze wznowienia leczenia lamiwudyną u pacjentów, u których wystąpiły objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu.

Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydu powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Zaburzenia neurologiczne mogą być przemijające lub trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydu. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń.

Dzieci i młodzież

Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednakże z powodu ograniczonych danych podawanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane (patrz punkt 5.1).

Zapalenia wątroby typu Delta lub typu C

Nie określono skuteczności lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C, zalecana jest ostrożność.

Leczenie immunosupresyjne

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych (mutant pre-core) oraz u otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne, w tym chemioterapię. U tych pacjentów lamiwudynę należy stosować ostrożnie.

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia produktem Lamivudine Teva pacjent powinien być regularnie monitorowany. Co 3 miesiące powinna być oznaczana aktywność AlAT i stężenie HBV DNA, a u pacjentów HBeAg dodatnich co 6 miesięcy miano HBeAg.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Zazwyczaj stosowana dawka lamiwudyny wynosząca 100 mg, stosowana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B nie jest odpowiednia dla pacjentów zakażonych HIV lub zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B oraz HIV. Jeśli dawka lamiwudyny

zalecana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przepisana pacjentowi z nierozpoznanym lub nieleczonym zakażeniem HIV, prawdopodobne jest szybkie pojawienie się oporności HIV wraz z ograniczeniem możliwości leczenia, spowodowane zastosowaniem dawki subterapeutycznej i niewłaściwym zastosowaniem monoterapii w leczeniu zakażenia HIV. Należy zaproponować poradnictwo z zakresu HIV oraz wykonanie badań na obecność HIV wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny oraz okresowo w trakcie leczenia.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Brak dostępnych informacji na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet w okresie ciąży leczonych lamiwudyną. Należy stosować zalecane standardowe procedury dotyczące szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt.

Pacjentów należy poinformować, że nie dowiedziono, aby leczenie lamiwudyną zmniejszyło ryzyko przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby; dlatego nadal należy stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające przenoszeniu zakażenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Lamivudine Teva nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych lamiwudyny jest niewielkie z powodu ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania się z białkami osocza oraz prawie całkowitego wydalania przez nerki lamiwudyny w niezmięnionej postaci.

Lamivudyna jest w większości wydalana poprzez układ aktywnego transportu kationów organicznych. Możliwość interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, należy brać pod uwagę szczególnie w przypadku produktów, które są głównie wydalane poprzez aktywny transport kationów organicznych, np. trimetoprymu. Inne produkty lecznicze (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane jedynie częściowo w tym mechanizmie i dlatego nie wykazują interakcji z lamiwudyną.

Nie wydaje się, aby substancje wydalane głównie w wyniku transportu anionów organicznych, bądź w wyniku przesączania kłębuszkowego stanowiły ryzyko wystąpienia istotnych interakcji z lamiwudyną.

Podawanie trimetoprymu i sulfametoksazolu w dawce 160 mg/800 mg powoduje zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy o około 40 %. Lamivudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę trimetoprymu i sulfametoksazolu. Jednak dopóki u pacjenta nie wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek, dopóty nie jest konieczne dostosowanie dawkowania lamiwudyny.

Obserwowano umiarkowane (28 %) zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) zydowudyny w przypadku jednoczesnego jej podawania z lamiwudyną, jednakże ogólna ekspozycja (AUC) nie była istotnie zwiększona. Zydowudyna nie wykazywała wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Lamiwudyna nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z alfa-interferonem, gdy oba produkty lecznicze są stosowane jednocześnie. Nie obserwowano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji u pacjentów przyjmujących lamiwudynę jednocześnie ze zwykle stosowanymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną A). Jednakże formalne badania dotyczące interakcji nie były przeprowadzane.

Emtrycytabina

Ze względu na podobieństwo, produktu leczniczego Lamivudine Teva nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu leczniczego Lamivudine Teva nie należy stosować z innymi lekami zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Kladrybina:

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sorbitol

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg (dawka dobową stosowaną u dorosłych z zakażeniem HIV) lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktu Lamivudine Teva z lekami zawierającymi sorbitol lub inne poliole o działaniu osmotycznym lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltytol). Należy rozważyć częstsze określanie miana HBV, jeśli nie można uniknąć długotrwałego skojarzonego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące lamiwudyny wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Na podstawie dostępnych danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży u ludzi (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) opisujących ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Mniej niż 1% tych kobiet była leczona z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B, podczas gdy większość była leczona z powodu zakażenia HIV z zastosowaniem większych dawek i jednoczesnym podawaniem innych leków. Produkt Lamivudine Teva może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

U pacjentek leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia lamiwudyną.

Karmienie piersią:

Na podstawie obserwacji ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią niemowląt matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (mniej niż 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejsza się do poziomów nieoznaczalnych, gdy karmione piersią niemowlęta osiągną 24 tydzień życia. Całkowita ilość lamiwudyny przyjęta przez karmione piersią niemowlę jest bardzo mała i dlatego może prowadzić do ekspozycji wywołującej suboptymalne działanie przeciwwirusowe. WZW B u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią, jeżeli u noworodka zostało zastosowane właściwe postępowanie przeciw WZW B przy urodzeniu, a nie ma dowodów na to, że małe stężenia

lamiwudyny w mleku kobiecym wywołują działania niepożądane u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią może być rozważane u kobiet zdolnych do karmienia leczonych lamiwudyną z powodu zakażenia HBV, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka, oraz korzyści z leczenia dla kobiety. W przypadku przeniesienia zakażenia HBV, pomimo zastosowanych odpowiednich środków profilaktycznych, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią, aby zmniejszyć ryzyko powstawania u dziecka mutantów opornych na lamiwudynę.

Płodność

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia mitochondrialne:

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia lamiwudyną obserwowano zmęczenie i złe samopoczucie. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lamiwudyny podejmując decyzję dotyczącą zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Występowanie działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności AlAT i CK, patrz poniżej) było podobne w grupie placebo oraz u pacjentów leczonych lamiwudyną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Kryteria częstości przypisano jedynie dla tych działań niepożądanych, dla których istnieje przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kryteria częstości przypisane do wymienionych poniżej działań niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych, w których uczestniczyło 1171 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT (patrz punkt 4.4)
Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności AlAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się, aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgon (patrz punkt 4.4).	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Zwiększenie aktywności CK
Często	Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe *
Nieznana	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

* W badaniach III fazy częstość obserwowana w grupie otrzymującej lamiwudynę była nie większa niż w grupie placebo

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących dzieci w wieku od 2 do 17 lat nie zidentyfikowano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu do dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zakażeniem HIV stwierdzono przypadki zapalenia trzustki i obwodowej neuropatii (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lamiwudyną i grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że nie badano jeszcze tej metody leczenia przedawkowania lamiwudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AF05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest lekiem przeciwwirusowym, który jest aktywny wobec wirusa zapalenia wątroby typu B, zarówno w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych, jak i u doświadczalnie zakażonych zwierząt.

Lamiwudyna jest metabolizowana, zarówno przez zakażone wirusem, jak i niezakażone komórki, do trójfosforanu (TP), który jest aktywną pochodną związku macierzystego. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny w hepatocytach wynosi 17-19 godzin *in vitro*. Trójfosforan lamiwudyny działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV.

Dalsze tworzenie się wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania.

Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem α i β polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

W ocenie potencjalnego wpływu na strukturę mitochondriów, zawartość i funkcje DNA, lamiwudyna nie wykazuje istotnego działania toksycznego. W bardzo małym stopniu lamiwudyna powoduje zmniejszenie zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest na stałe włączana do mitochondrialnego DNA i nie działa jako inhibitor gamma-polimerazy mitochondrialnego DNA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenie u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenie lamiwudyną istotnie hamowało replikację HBV DNA [u 34-57 % pacjentów stwierdzano wartości poniżej progu wykrywalności (metoda hybrydyzacji w roztworze Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizowało aktywność AlAT (u 40-72 % pacjentów), wywoływało serokonwersję HBeAg [zanik HBeAg i HBV DNA (oznaczane konwencjonalną metodą) z występowaniem HBeAb u 16-18 % pacjentów], poprawiało histologię (u 38-52 % pacjentów stwierdzano obniżenie ≥ 2 punkty w skali Knodell Histology Activity Index [HAI]), zmniejszało postęp w kierunku włóknienia (u 3-17 % pacjentów) i postęp choroby w zakresie marskości.

Pacjenci, u których w kontrolowanych badaniach klinicznych po roku leczenia nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBeAg, byli następnie leczeni przez 2 lata lamiwudyną, co prowadziło do dalszego zmniejszenia postępu choroby w zakresie włóknienia przeszłowego. U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, u 41/82 (50 %) pacjentów wystąpiło zmniejszenie zmian zapalnych w wątrobie i u 40/56 (71%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV wystąpiła poprawa. Poprawę w zakresie włóknienia przeszłowego uzyskano u 19/30 (63 %) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa i u 22/44 (50 %) z mutacją YMDD wirusa HBV. Nasilenie zmian zapalnych w wątrobie w porównaniu do okresu przed leczeniem wystąpiło u 13 % (11/82) pacjentów z mutacją YMDD wirusa i u pięciu procent (3/56) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV.

Postęp choroby w zakresie marskości wątroby wystąpił u 4/68 (6 %) pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, podczas gdy u żadnego pacjenta bez mutacji YMDD wirusa HBV nie obserwowano postępu choroby w zakresie marskości.

Przedłużone leczenie w badaniu przeprowadzonym w Azji (NUCB3018), częstość serokonwersji w układzie HBeAg i częstość normalizacji aktywności AlAT pod koniec 5-letniego okresu leczenia wyniosła odpowiednio 48 % (28/58) i 47 % (15/32). Wzrost serokonwersji HBeAg występował u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT; u 77 % (20/26) pacjentów z początkową aktywnością AlAT > 2 x górna granica normy stwierdzono serokonwersję. Pod koniec 5 lat obserwacji u wszystkich pacjentów wartości HBV DNA były poniżej progu wykrywalności lub mniejsze niż przed leczeniem.

Dalsze wyniki z badania nad mutacją YMDD są zamieszczone w Tabeli 1.

Tabela 1: (Badanie azjatyckie) NUCB3018: skuteczność pod koniec 5. roku w aspekcie obecności mutacji YMDD

<i>Status mutacji YMDD wirusa HBV</i>	Pacjenci, % (n.)	
	YMDD ¹	Brak YMDD ¹
<u>Serokonwersja HBeAg</u>		
- Wszyscy pacjenci	38 (15/40)	72 (13/18)
- Pacjenci z początkowym AIAT $\leq 1 \times$ GGN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Pacjenci z początkowym AIAT $> 2 \times$ GGN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nieoznaczalny poziom HBV DNA</u>		
- Początkowy ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Tydzień 260 ⁴		
Ujemny	8 (2/25)	0
Powyżej normy < początkowy	92 (23/25)	100 (4/4)
Powyżej normy > początkowy	0	0
<u>Normalizacja AIAT</u>		
- Początkowy		
Norma	28 (11/40)	33 (6/18)
Powyżej normy	73 (29/40)	67 (12/18)
- Tydzień 260		
Norma	46 (13/28)	50 (2/4)
Powyżej normy < początkowy	21 (6/28)	0
Powyżej normy > początkowy	32 (9/28)	50 (2/4)

1. Pacjenci określani jako mający mutację YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone $\geq 5\%$ mutacji YMDD wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji.

Pacjenci określani jako niemający mutacji YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone $> 95\%$ różnego typu wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji.

2. Powyżej górnej granicy normy

3. Metodą hybrydyzacji firmy Abbott Genostics (LLOD $< 1,6$ pg/ml)

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

Dane porównawcze dotyczące mutacji YMDD były także dostępne dla oceny histologicznej, ale tylko do trzech lat. Wśród pacjentów z mutacją YMDD, u 18/39 (46 %) pacjentów wystąpiło zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych i u 9/39 (23 %) wystąpiło pogorszenie. Wśród pacjentów bez mutacji YMDD, 20/27 (74 %) uzyskało zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych, a u 2/27 (7 %) wystąpiło pogorszenie.

Po uzyskaniu serokonwersji HBeAg, odpowiedź serologiczna i remisja kliniczna były ogólnie trwałe po zaprzestaniu podawania lamiwudyny. Jednakże nawrót może nastąpić po uzyskanej serokonwersji HBeAg. W długoterminowym badaniu „follow-up” pacjentów z uprzednią serokonwersją, u których zaprzestano podawania lamiwudyny, późny nawrót wirusologiczny wystąpił u 39 % badanych. Dlatego też po serokonwersji HBeAg pacjenci powinni być okresowo kontrolowani, aby określić czy serokonwersja i odpowiedź kliniczna utrzymuje się. U pacjentów, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi serologicznej, należy rozważyć konieczność ponownego leczenia zarówno lamiwudyną lub innym przeciwwirusowym lekiem dla uzyskania klinicznej kontroli wirusa HBV.

U pacjentów obserwowanych do 16 tygodni po zakończeniu rocznego leczenia, zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu było obserwowane częściej u pacjentów, którzy otrzymywali lamiwudynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Porównanie zwiększenia aktywności AlAT między 52. a 68. tygodniem u pacjentów, u których zaprzestano podawania lamiwudyny w 52. tygodniu i pacjentów otrzymujących placebo w okresie leczenia w tym samym badaniu przedstawia tabela 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny po zakończonym leczeniu był mały i podobny w obu grupach otrzymujących placebo albo lamiwudynę.

Tabela 2: Zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu w dwóch, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych

Wartości nieprawidłowe	Pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT / Pacjenci pod obserwacją*	
	Lamiwudyna	Placebo
AlAT \geq 2 x wartości początkowe	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
AlAT \geq 3 x wartości początkowe [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
AlAT \geq 2 x wartości początkowe i bezwzględnie AlAT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
AlAT \geq 2 x wartości początkowe; i bilirubina > 2 x GGN i \geq 2 x wartości początkowe	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Każdy pacjent może występować w jednej lub więcej kategoriach.

[†] Porównanie do 3 stopnia toksyczności zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami WHO. GGN = Górna granica normy.

Doświadczenie u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB:

Wstępne dane wskazują, że skuteczność lamiwudyny u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB jest podobna jak u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, gdzie u 71 % pacjentów wystąpiło zmniejszenie miana HBV DNA poniżej progu wykrywalności, 67 % powrót do normy aktywności AlAT i 38 % poprawę w skali Knodell HAI po roku leczenia. Gdy lamiwudyna została odstawiona, u większości pacjentów (70 %) wystąpił nawrót replikacji wirusa. Dane są dostępne z przedłużonego badania u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (NUCB3017) leczonych lamiwudyną. Po dwóch latach leczenia w tym badaniu, powrót do normy aktywności AlAT i miana HBV DNA poniżej progu wykrywalności uzyskano odpowiednio u 30/69 (43 %) i 32/68 (47 %) pacjentów i zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell HAI u 18/49 (37 %) pacjentów. Wśród pacjentów, u których nie występuje mutacja YMDD wirusa HBV, u 14/22 (64 %) pacjentów wystąpiła poprawa wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych, a u 1/22 (5 %) pacjentów wystąpiło pogorszenie w porównaniu z okresem przed leczeniem. Wśród pacjentów z mutacją wirusa, u 4/26 (15 %) pacjentów wystąpiła poprawa wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i u 8/26 (31 %) pacjentów wystąpiło pogorszenie w porównaniu do okresu przed leczeniem. Nie obserwowano postępu choroby w zakresie marskości.

Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV i jego wpływ na odpowiedź na leczenie

Monoterapia lamiwudyną powoduje powstawanie mutacji YMDD wirusa HBV u około 24 % pacjentów po roku leczenia, zwiększa się do 69 % po 5 latach leczenia. Rozwój mutacji YMDD wirusa HBV jest związany ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie u niektórych pacjentów, potwierdzaną zwiększeniem miana HBV DNA i aktywności AlAT w stosunku do wcześniejszego okresu leczenia, nasileniem przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby zapalenia wątroby i (lub) nasileniem zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Biorąc pod uwagę ryzyko pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV, utrzymywanie stosowania lamiwudyny w monoterapii nie jest odpowiednie u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA w surowicy w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą u pacjentów z p.z.w. B i mutantem YMDD wirusa HBV i z wyrównaną chorobą wątroby (NUC20904), ze zmniejszoną wirusologiczną i biochemiczną odpowiedzią na leczenie lamiwudyną (n=95), dołączenie adefowiru dipiwoksylu 10 mg raz dziennie do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało średnie obniżenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml w porównaniu do średniego wzrostu o 0,3 log₁₀ kopii/ml u tych pacjentów, którzy otrzymywali samą lamiwudynę. Normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 31% (14/45) pacjentów otrzymujących połączone leczenie w porównaniu do otrzymujących samą lamiwudynę 6% (3/47). Zahamowanie replikacji wirusa było zachowane (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a pacjenci wykazywali dalszą poprawę odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.

W badaniu retrospektywnym w celu oceny czynników związanych z przełomem w zakresie HBV DNA, 159 pacjentów z Azji, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczono lamiwudyną i obserwowano przeciętnie przez okres prawie 30 miesięcy. Pacjenci ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 200 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną mieli 60 % ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD w porównaniu z 8 % pacjentów z HBV DNA poniżej 200 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną. Ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD u pacjentów z HBV DNA powyżej 1000 kopii/ml wynosiło 63 % w porównaniu z 13 % u pacjentów z HBV DNA poniżej 1000 kopii/ml (NUCB3009 i NUCB3018).

Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby

Prowadzenie badań kontrolowanych placebo u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby uważane jest za niewłaściwe i badania nie zostały przeprowadzone. W badaniach niekontrolowanych, w których lamiwudyna była podawana przed i w trakcie transplantacji wątroby wykazano skuteczną supresję HBV DNA i normalizację aktywności AlAT. Gdy leczenie lamiwudyną było kontynuowane po transplantacji, stwierdzano zmniejszenie odrzutów przeszczepów spowodowane HBV, zwiększoną utratę antygenu HBsAg i częstość jednorocznego przeżycia na poziomie 76-100%.

Jak przewidywano, w wyniku jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV po 52 tygodniach leczenia była w grupie pacjentów po transplantacji wątroby większa (36% - 64%) w porównaniu z populacją pacjentów z WZWB i z prawidłową czynnością układu immunologicznego (14% - 32%).

Czterdziestu pacjentów (HBeAg z ujemnym wynikiem HBeAg lub z dodatnim wynikiem HBeAg) zarówno z niewyrównaną chorobą wątroby, jak i nawrotem replikacji wirusa HBV po transplantacji wątroby i także obecnym mutantem YMDD zostało włączonych do ramienia otwartego badania NUC20904. Dodanie 10 mg adefowiru dipiwoksylu raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało przeciętnie zmniejszenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml. Obserwowano także poprawę czynności wątroby po roku leczenia. Ten stopień zahamowania replikacji wirusa był zachowany (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a u większości pacjentów wystąpiła poprawa wskaźników czynności wątroby oraz w dalszym ciągu uzyskiwano u nich korzyści kliniczne.

Doświadczenie u pacjentów z WZWB i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 651 pacjentów z klinicznie wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i histologicznie potwierdzonym włóknieniem lub marskością wątroby, leczenie lamiwudyną (średnio przez okres 32 miesięcy) znacząco zmniejszało częstość ogólnego postępu choroby (34/436, 7,8 % dla lamiwudyny w porównaniu do 38/215, 17,7 % dla grupy placebo, p=0,001) wykazaną przez znaczące zmniejszenie odsetka pacjentów, u których występuje zwiększenie wskaźnika Child-Pugha (15/436, 3,4 % w porównaniu do 19/215, 8,8 %, p=0,023), lub rozwój raka wątrobowo-komórkowego (17/436, 3,9 % w porównaniu do 16/215, 7,4 %, p=0,047). Częstość ogólnego postępu choroby wątroby w grupie lamiwudyny była większa wśród pacjentów z wykrywalną mutacją YMDD wirusa HBV (23/209, 11%) w porównaniu do tych bez wykrywalnych mutacji YMDD wirusa HBV (11/221, 5 %). Jednakże postęp choroby u pacjentów z mutacją YMDD w grupie lamiwudyny był mniejszy niż postęp choroby w grupie placebo (odpowiednio 23/209, 11 % w porównaniu do 38/214, 18 %). Serokonwersja w układzie HBeAg wystąpiła u 47 % (118/252) pacjentów leczonych lamiwudyną, a u 93 % (320/345) pacjentów otrzymujących lamiwudynę

występuje ujemne miano HBV DNA (metoda oznaczania VERSANT bDNA, próg oznaczalności < 0,7 MEq/ml) podczas badania.

Doświadczenie u dzieci i młodzieży

Lamiwudyna była podawana dzieciom i młodzieży z wyrównanym WZWB w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 286 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Populacja pacjentów obejmowała głównie dzieci z minimalnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Dawkę 3 mg/kg mc. raz na dobę (do dawki maksymalnej 100 mg na dobę) podawano dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, a dawkę 100 mg raz na dobę podawano młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Ta dawka powinna być dodatkowo sprecyzowana. Różnice w częstości serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i HBV DNA z występowaniem HBeAb) między grupą placebo i grupą otrzymującą lamiwudynę nie były istotne statystycznie w tej populacji pacjentów (częstość po roku wynosiła 13 % (12/95) dla grupy placebo w porównaniu do 22 % (42/191) dla lamiwudyny; $p=0,057$). Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV była podobna do tej obserwowanej u dorosłych i wynosiła od 19 % w 52. tygodniu do 45 % u pacjentów leczonych ciągle przez 24 miesiące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i jej biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi od 80 do 85 %. Po podaniu doustnym średni czas (T_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. W zakresie dawek terapeutycznych, tj. 100 mg raz na dobę C_{max} wynosi 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, a stężenie minimalne 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Podawanie lamiwudyny jednocześnie z przyjmowanym posiłkiem powodowało wydłużenie T_{max} i zmniejszenie C_{max} (do 47 %). Jednakże nie wpływało to na stopień wchłaniania (określony na podstawie AUC) lamiwudyny i dlatego też lamiwudyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Z badań dotyczących podawania produktu dożylnie wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w niewielkim stopniu wiąże się z albuminami osocza.

Ograniczone dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia lamiwudyny w surowicy w 2-4 godziny po podaniu doustnym wynosił około 0,12.

Metabolizm

Lamiwudyna wydalana jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe, co spowodowane jest jej niewielkim (5-10 %) metabolizmem w wątrobie i nieznacznym wiązaniem się z białkami osocza.

Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,3 l/h/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70 % wydalanej lamiwudyny.

Specjalne grupy pacjentów

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega zmianie w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Nieliczne badania przeprowadzone u pacjentów poddanych transplantacji wątroby wykazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają istotnie na farmakokinetykę lamiwudyny, jeżeli nie towarzyszy jej

zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku profil farmakokinetyczny lamiwudyny sugeruje, że normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej istotnej toksyczności narządowej. Po zastosowaniu największych dawek obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności nerek i wątroby i sporadyczne przypadki zmniejszenia masy wątroby. Obserwowano także zmniejszenie liczby erytrocytów i neutrofilów, co najprawdopodobniej ma znaczenie kliniczne. W przeprowadzonych badaniach klinicznych tego typu zmiany występowały z małą częstością.

Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w przeprowadzonych testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydowe wykazywała działanie w cytogenetycznych badaniach *in vitro* i w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach *in vivo* lamiwudyna w dawkach, po których stężenie w osoczu krwi było około 60-70 razy większe niż przewidywane stężenia kliniczne, nie wykazywała działania genotoksycznego. Ponieważ działania mutagennego lamiwudyny *in vitro* nie można było potwierdzić w badaniach *in vivo*, można przyjąć, że lamiwudyna nie stanowi ryzyka genotoksycznego dla pacjentów poddawanych leczeniu.

Badania rozrodczości przeprowadzone u zwierząt nie wykazały teratogenności i nie wykazały wpływu na płodność samców i samic. Lamiwudyna powoduje wczesną śmiertelność zarodków u ciężarnych samic królika, u których narażenie ogólnoustrojowe po podaniu lamiwudyny jest porównywalne do występującego u człowieka. Działania takiego nie obserwowano u szczurów nawet po bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości przeprowadzane u szczurów i myszy nie wykazały rakotwórczego działania lamiwudyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek Makrogol 400
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry:

Białe, nieprzezroczyste blistry z PVC/PVDC – Aluminium
Wielkości opakowań: 28, 30, 84 lub 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki:

Białe, nieprzezroczyste pojemniki do tabletek z HDPE zamknięte białą, nieprzezroczystą nakrętką z polietylenu zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci, z uszczelnieniem folią.
Wielkość opakowań: 60 tabletek powlekanych.

Białe, nieprzezroczyste pojemniki do tabletek z HDPE zamknięte białą, nieprzezroczystą nakrętką z polipropylenu zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci, z plombą z uszczelnieniem folią.
Wielkość opakowań: 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/566/001 – 28 tabletek
EU/1/09/566/002 – 30 tabletek
EU/1/09/566/003 – 84 tabletki
EU/1/09/566/004 – 100 tabletek
EU/1/09/566/005 – 60 tabletek (butelka)
EU/1/09/566/006 – 60 tabletek (butelka z zamknięciem z plombą)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I)
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Teva 100 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Blistry:
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Lamivudine Teva 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Opakowanie bezpośrednie (folia blistra)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Teva 100 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TEVA B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pojemnik na tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Teva 100 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pojemnik na tabletki:
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Opakowanie zewnętrzne (pudełko tekturowe):
Lamivudine Teva 100 mg

Opakowanie bezpośrednie (etykieta butelki):
W przypadku, gdy nie stosuje się opakowania zewnętrznego
Lamivudine Teva 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Opakowanie zewnętrzne (pudełko tekturowe):
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

Opakowanie bezpośrednie (etykieta butelki):
W przypadku, gdy nie stosuje się opakowania zewnętrznego
<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Opakowanie zewnętrzne (pudełko tekturowe):

PC

SN

NN

Opakowanie bezpośrednie (etykieta butelki):

W przypadku, gdy nie stosuje się opakowania zewnętrznego

<PC

SN

NN>

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lamivudine Teva 100 mg tabletki powlekane lamiwudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lamivudine Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lamivudine Teva
3. Jak stosować lek Lamivudine Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lamivudine Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lamivudine Teva i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Lamivudine Teva jest lamiwudyna.

Lek Lamivudine Teva jest stosowany w leczeniu długotrwałego (przewlekłego) wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.

Lamivudine Teva jest lekiem przeciwwirusowym hamującym rozwój wirusa zapalenia wątroby typu B i należy do grupy leków zwanych *nukleozydowymi analogami odwrotnej transkryptazy* (ang. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NRTIs*).

Wirus zapalenia wątroby typu B jest wirusem wywołującym długotrwałe (przewlekłe) zakażenie i może powodować uszkodzenie wątroby. Lamivudine Teva może być stosowany u pacjentów z uszkodzoną wątrobą z zachowaniem jej normalnej czynności (*wyrównana choroba wątroby*) i w skojarzeniu z innymi lekami u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, która nie funkcjonuje prawidłowo (*niewyrównana choroba wątroby*).

Leczenie lekiem Lamivudine Teva może zmniejszyć liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie. Może to doprowadzić do zmniejszenia uszkodzenia wątroby i poprawy jej czynności. Nie każdy reaguje na leczenie lekiem Lamivudine Teva w ten sam sposób. Lekarz będzie monitorował skuteczność leczenia i regularnie zlecał badania krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lamivudine Teva

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny, lekarz prowadzący powinien zaproponować pacjentowi poradę oraz wykonanie badań na obecność HIV. Jeśli pacjent jest zakażony HIV lub zakazi się HIV, patrz punkt 3.

Kiedy nie stosować leku Lamivudine Teva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).

- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci stosujący Lamivudine Teva lub podobne leki są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **inne choroby wątroby**, takie jak zapalenie wątroby typu C,
 - jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet).
- ➔ **Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji** dotyczących tego zagrożenia, **patrz punkt 4.**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Lamivudine Teva bez zalecenia lekarza, ponieważ istnieje ryzyko nasilenia zapalenia wątroby. Po przerwaniu przyjmowania leku Lamivudine Teva lekarz będzie kontrolował stan pacjenta co najmniej przez cztery miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów, to znaczy będą pobierane próbki krwi w celu wykrycia nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych co może wskazywać na uszkodzenie wątroby. Więcej informacji dotyczących stosowania leku Lamivudine Teva, patrz punkt 3.

Ochrona innych ludzi

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł iniekcyjnych). Stosowanie leku Lamivudine Teva nie zapobiega przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B na inne osoby. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B:

- **należy używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Lek Lamivudine Teva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach pochodzenia roślinnego oraz o innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Lamivudine Teva, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Lamivudine Teva:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltitol), jeśli są stosowane długotrwale,
 - inne leki zawierające lamiwudynę stosowane w leczeniu zakażenia HIV, (czasami nazywanym wirusem AIDS)
 - emtrycytabina (stosowana w leczeniu zakażenia HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B)
 - kladrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej.**
- ➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko:

- ➔ **Powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w celu omówienia korzyści i zagrożeń, wynikających ze stosowania leku Lamivudine Teva podczas ciąży.

Nie należy przerywać leczenia lekiem Lamivudine Teva bez porady lekarza.

Lamivudine Teva może przenikać do mleka. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią:

- **Powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem stosowania leku Lamivudine Teva.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lamivudine Teva może wywoływać uczucie zmęczenia, które może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewny, że lek nie wywołuje u niego takiego działania.

Lamivudine Teva zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Lamivudine Teva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Lamivudine Teva pomaga opanować wirusowe zapalenie wątroby typu B. Należy przyjmować go codziennie, aby kontrolować zakażenie i zatrzymać postęp choroby.

- **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Lamivudine Teva bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Jaką dawkę leku stosować

Zwykle stosowana dawka leku Lamivudine Teva to jedna tabletkę (100 mg lamiwudyny) raz na dobę.

Lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Lamivudine Teva w przypadku problemów z nerkami. Lek Lamivudine Teva jest dostępny w postaci roztworu doustnego dla pacjentów, u których konieczne jest stosowanie dawki mniejszej od zwykle stosowanej lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

- **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Pacjenci zakażeni HIV lub pacjenci, którzy mogą zakazić się HIV

Jeśli w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny pacjent jest zakażony HIV bądź zakazi się HIV i to zakażenie nie jest leczone, HIV może rozwinąć oporność na niektóre leki przeciwretrowirusowe, przez co leczenie zakażenia HIV będzie trudniejsze. Lamiwudynę można stosować również w leczeniu zakażenia HIV. Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest zakażony HIV. Lekarz może zalecić pacjentowi inny lek zawierający większą dawkę lamiwudyny (zazwyczaj 150 mg lamiwudyny dwa razy na dobę), ponieważ dawka 100 mg lamiwudyny jest niewystarczająca w leczeniu zakażenia HIV. Jeśli pacjent planuje zmianę leczenia zakażenia HIV, powinien wcześniej omówić tę zmianę z lekarzem.

- **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.

Lamivudine Teva można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lamivudine Teva

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej dawki leku Lamivudine Teva należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie albo skontaktować się z oddziałem pomocy doraźnej najbliższego szpitala w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Lamivudine Teva.

Pominięcie zastosowania leku Lamivudine Teva

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a dalej kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku Lamivudine Teva

Nie wolno przerywać stosowania leku Lamivudine Teva bez konsultacji z lekarzem. Istnieje ryzyko nasilenia zapalenia wątroby (patrz w punkcie 2). Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Lamivudine Teva, lekarz będzie kontrolował stan pacjenta przez co najmniej cztery miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów. To obejmuje pobieranie próbek krwi w celu wykrycia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane które często zgłaszano w badaniach klinicznych lamiwudyny obejmowały: zmęczenie, zakażenia układu oddechowego, dyskomfort w gardle, bóle głowy, uczucie dyskomfortu i bóle żołądka, nudności, wymioty i biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i enzymów wytwarzanych w mięśniach (*patrz niżej*).

Reakcje alergiczne

Występują rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów). Objawy obejmują:

- obrzęk powiek, twarzy i warg.
- trudności w przełykaniu lub oddychaniu.

➔ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem** w przypadku wystąpienia tych objawów.
Przerwać stosowanie leku Lamivudine Teva.

Działania niepożądane, które mogą być wywoływane przez Lamivudine Teva

Bardzo częste działania niepożądane (mogą one wystąpić **u więcej niż 1 na 10** pacjentów) mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami, co może wskazywać na stan zapalny lub uszkodzenie wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą one wystąpić **u mniej niż 1 na 10** pacjentów):

- kurcze i bóle mięśni
- wysypka skórna lub pokrzywka gdziekolwiek na ciele

Częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu wytwarzanego w mięśniach (*kinaza kreatynowa*), co może wskazywać na uszkodzenie tkanki mięśniowej.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć **mniej niż 1 na 10 000** pacjentów):

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane pojawiały się u bardzo małej liczby osób, ale dokładna częstość ich występowania nie jest znana:

- rozpad tkanki mięśniowej.
- nasilenie choroby wątroby po zaprzestaniu stosowania Lamivudine Teva lub podczas leczenia, jeżeli wirus zapalenia wątroby typu B stał się oporny na Lamivudine Teva. U niektórych pacjentów może to zakończyć się śmiercią.

Objawy niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**, także o wszelkich możliwych objawach niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lamivudine Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku lub pudełku tekturowym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie stosować leku Lamivudine Teva, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie tabletki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lamivudine Teva

- Substancją czynną leku jest lamiwudyna. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, polisorbata 80, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Lamivudine Teva i co zawiera opakowanie

Pomarańczowe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki – z wytłoczonym napisem „L 100” po jednej stronie, gładkie po drugiej.

Tabletki leku Lamivudine Teva są dostępne w blistrach z folii aluminiowej zawierających 28, 30, 84 lub 100 tabletek powlekanych lub w pojemnikach z HDPE zawierających 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w Polsce.

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Teva Operations Poland Sp. z o. o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-
GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.