

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane

Jasnoszara, dwuwypukła tabletka powlekana w kształcie rombu o długości około 14,5 mm i szerokości około 7,0 mm – z wytłoczonym napisem „L 150” i linią podziału na jednej stronie, na drugiej stronie tylko z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane

Szara, dwuwypukła tabletka powlekana w kształcie rombu o długości około 18,0 mm i szerokości około 8,0 mm – z wytłoczonym napisem „L 300” na jednej stronie, druga strona gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lamivudine Teva Pharma B.V. jest wskazany jako część skojarzonego leczenia przeciwwirusowego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Lamiwudyna jest dostępna także w postaci roztworu doustnego do stosowania u dzieci w wieku powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz u pacjentów, którzy nie mogą przełykać tabletek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których zmienia się leczenie lamiwudyną w postaci roztworu doustnego na leczenie lamiwudyną w postaci tabletek, powinni stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania właściwych dla danej postaci farmaceutycznej (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Zalecana dawka lamiwudyny wynosi 300 mg na dobę. Może być ona przyjmowana albo jako 150 mg dwa razy na dobę lub 300 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).
Tabletka 300 mg może być stosowana tylko raz na dobę.

Dzieci (o masie ciała mniejszej niż 25 kg):

Zalecane jest dawkowanie produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. w postaci tabletek w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała od ≥ 20 kg do < 25 kg: zalecana dawka to 225 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) rano i 150 mg (cała tabletki 150 mg) wieczorem, albo 225 mg (półtabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg: zalecana dawka to 150 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) dwa razy na dobę, albo 150 mg (cała tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci w wieku od trzech miesięcy: ponieważ nie można zapewnić odpowiedniego dawkowania w tej populacji z zastosowaniem 300 mg tabletek bez kreski dzielącej, zalecane jest zastosowanie produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. w postaci tabletek z kreską dzielącą o mocy 150 mg i postępowanie zgodnie z zaleconym dawkowaniem.

Dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy życia: dostępne są ograniczone dane i nie są wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach od ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej, ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

Zaburzenia czynności nerek: Stężenie lamiwudyny zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. U pacjentów, u których klirens kreatyniny spada poniżej 30 ml/min, dawkę leku należy więc dostosować przy użyciu roztworu doustnego lamiwudyny (patrz tabele).

Zalecane dawkowanie – Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥ 50	300 mg lub 150 mg	300 mg raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę
30 do < 50	150 mg	150 mg raz na dobę
< 30	Ze względu na to, że wymagane są dawki mniejsze niż 150 mg, zaleca się stosowanie roztworu doustnego.	
15 do < 30	150 mg	100 mg raz na dobę
5 do < 15	150 mg	50 mg raz na dobę
< 5	50 mg	25 mg raz na dobę

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek.

Opierając się na założeniu, że klirens kreatyniny i klirens lamiwudyny u dorosłych i u dzieci są skorelowane, zaleca się zmniejszenie dawki leku u dzieci z zaburzoną czynnością nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, w takiej samej proporcji, jak u dorosłych. Produkt w postaci roztworu doustnego o mocy 10 mg/ml może być najbardziej odpowiedni do podawania zalecanych dawek u dzieci z zaburzeniami czynności nerek w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Zalecane dawkowanie: Dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥50	10 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc. raz na dobę lub 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
30 do <50	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc. raz na dobę
15 do <30	5 mg/kg mc.	3,3 mg/kg mc. raz na dobę
5 do <15	5 mg/kg mc.	1,6 mg/kg mc. raz na dobę
<5	1,6 mg/kg mc.	0,9 mg/kg mc. raz na dobę

Zaburzenia czynności wątroby: Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że nie jest konieczna zmiana dawkowania lamiwudyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Sposób podawania

Produkt Lamivudine Teva Pharma B.V. może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki, tabletki najlepiej należy połykać w całości (nierozkruszone).

Ewentualnie, jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. w monoterapii.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania lamiwudyny zwiększa się na skutek zmniejszenia klirensu, dlatego dawkę należy wówczas dostosować (patrz punkt 4.2).

Terapia trzema nukleozydami: Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim poziomie i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy lamiwudyna była skojarzona z fumanem dyzoproksylu tenofowiru i abakawirem jak również z fumanem dyzoproksylu tenofowiru i didanozyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Zakażenia oportunistyczne: U pacjentów przyjmujących Lamivudine Teva Pharma B.V. lub inne produkty przeciwwirusowe mogą rozwijać się oportunistyczne zakażenia oraz inne powikłania związane z zakażeniem wirusem HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy

doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Zapalenie trzustki: Notowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego: Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby wątroby: Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego lamiwudyny 100 mg. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są produkty przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych. Jeżeli leczenie produktem Lamivudine Teva Pharma B.V. u pacjentów jednocześnie zakażonych

wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre zaostrzenie zapalenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego lamiwudyny 100 mg).

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe czynne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież: W badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1, badanie ARROW) odnotowano mniejszą częstość osiągnięcia supresji wirusologicznej i częściej występującą oporność wirusa u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt w postaci tabletek. Jeśli to możliwe, należy stosować u dzieci lamiwudynę w postaci tabletek.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje z innymi lekami: Produktu leczniczego Lamivudine Teva Pharma B.V. 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

Lek 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

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych jest małe, co wynika z ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania z białkami i prawie całkowitego klirensu nerkowego.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak dostosowania dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania lamiwudyny z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i toksoplazmozy.

Możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalenie przez nerki, szczególnie w wyniku transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Inne produkty (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalone tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazują interakcji z lamiwudyną. Analogi nukleozydów (np. didanozyna), podobnie jak zydowudyna, nie są wydalone w tym mechanizmie i dlatego jest mało prawdopodobne, aby występowały interakcje z lamiwudyną.

Obserwowano umiarkowane zwiększenie $C_{\max}$ zydowudyny (28%) podczas skojarzonego podawania z lamiwudyną, natomiast całkowita ekspozycja produktu (AUC) nie ulegała znaczącym zmianom. Zydowudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Ze względu na podobieństwa, nie należy podawać produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. równocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

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).

W metabolizmie lamiwudyny nie bierze udziału CYP3A, dlatego interakcje z produktami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. PI) są mało prawdopodobne.

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg 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 długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Lamivudine Teva Pharma B.V. z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólnie, podejmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

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

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. Produkt Lamivudine Teva Pharma B.V. może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Na podstawie tych danych ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest bardzo mało prawdopodobne.

U pacjentek ze współistniejącym zapaleniem wątroby, leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

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).

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym lamiwudyna przenika do mleka matek i osiąga stężenia podobne do występujących w surowicy. Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w osoczu dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna nie wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Odnotowano następujące działania niepożądane podczas leczenia lamiwudyną pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Działania niepożądane uważane jako przynajmniej możliwie związane z leczeniem są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: 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 ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia.

Bardzo rzadko: Czysta aplazja układu czerwono krwinkowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, bezsenność.

Bardzo rzadko: Obwodowa neuropatia (lub parestezje).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel, objawy ze strony nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze brzucha, biegunka.

Rzadko: Zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT).

Rzadko: Zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, łysienie.

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Bóle stawów, choroby mięśni.

Rzadko: Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka.

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U zakażonych wirusem HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez wirus HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Spośród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

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

Po podawaniu lamiwudyny w bardzo dużych dawkach w badaniach u zwierząt nie wykazano wpływu toksycznego na narządy wewnętrzne. Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny poza wymienionymi jako działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania produktu należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające. Ponieważ lamiwudyna może być usuwana z organizmu za pomocą dializy, w leczeniu jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analog nukleozydów; kod ATC: J05AF05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który wykazuje aktywność przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) i wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Jest przekształcana wewnątrzkomórkowo do aktywnej pochodnej 5'-trójfosforanu lamiwudyny. Główny mechanizm jej działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Trójfosforan hamuje selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; wykazuje również działanie przeciwko opornym na zydowudynę wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami substancjami przeciwtretowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna, newirapina i zydowudyna).

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwtretowirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwtretowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V zapewnia szczątkową aktywność przeciwtretowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydów produktów przeciwtretowirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwtretowirusowe działanie na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwtretowirusowe na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutację M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i zwiększenie liczby komórek CD4. Punkty końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka postępu choroby i śmiertelności.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie szczepów opornych na zydowudynę u osób uprzednio nie leczonych produktami

przeciwretrowirusowymi.

Lamiwudyna jest szeroko stosowana jako składnik przeciwrretrowirusowego leczenia, w skojarzeniu z innymi przeciwrretrowirusowymi produktami z tej samej grupy (NRTI) lub z innych grup (PI, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Dane z badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących lamiwudynę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwrretrowirusowymi (abakawirem, newirapiną/efawirenzem lub zydowudyną) wykazały, że profil oporności zaobserwowany u dzieci i młodzieży jest podobny do występującego u dorosłych, pod względem wykrytych substytucji genotypowych i częstości względnej.

W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego jednocześnie z innymi lekami przeciwrretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego zaobserwowano częstsze rozwijanie się oporności wirusa w porównaniu do dzieci otrzymujących produkt w postaci tabletek (patrz opis doświadczeń klinicznych zebranych w populacji dzieci i młodzieży (badanie ARROW) i punkt 5.2).

Zestawy wielolekowe przeciwrretrowirusowej terapii zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano produktów przeciwrretrowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę, a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę, jak wykazano, wykazuje skuteczne działanie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych patrz Informacja dotycząca lamiwudyny 100 mg). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg na dobę (w skojarzeniu z innymi produktami przeciwrretrowirusowymi) wykazuje skuteczność.

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych dotyczących lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

Dawkowanie raz na dobę (300 mg raz na dobę): badania kliniczne nie wykazały różnic między schematem dawkowania lamiwudyny raz na dobę a dwa razy na dobę. Wyniki tych badań pochodzą od pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwrretrowirusowo, głównie obejmowały one pacjentów z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV (Stopień A wg CDC).

Dzieci i młodzież: randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwrretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w pierwszym roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po ≥36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobe)	-2,3% (95% CI -9,3% do +4,7%), p=0,52	

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednego stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, niż w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analizy podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę wykazały brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W momencie randomizacji do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę (Tydzień 0), u pacjentów, którzy otrzymywali produkt w postaci tabletek, wystąpił większy odsetek supresji wirusa, niż u tych, którzy otrzymywali którykolwiek produkt w postaci roztworu doustnego w dowolnym momencie badania. Różnice te zaobserwowano w każdej z grup wiekowych objętych badaniem. Różnice stopnia supresji pomiędzy produktami w postaci tabletek a produktami w postaci roztworów doustnych utrzymały się do tygodnia 96, przy dawkowaniu raz na dobę.

Odsetek pacjentów w badaniu ARROW otrzymujących abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną, randomizowanych do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę, z mianem HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: analiza w podgrupach w zależności od zastosowanej postaci farmaceutycznej

	Dwa razy na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)	Raz na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)
<i>Tydzień 0 (po 36 tygodniach leczenia)</i>		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	14/26 (54)	15/30 (50)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	236/305 (77)	222/305 (73)
<i>Tydzień 96</i>		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	13/26 (50)	17/30 (57)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	221/300 (74)	213/301 (71)

Analizy oporności genotypowej przeprowadzono na próbach z mianem HIV-1 RNA w osoczu > 1000 kopii/ml. Więcej przypadków oporności wykryto w grupie pacjentów, którzy otrzymali lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego, w porównaniu do tych, którzy otrzymali podobne dawki w postaci tabletek. Jest to zgodne z mniejszą częstością supresji wirusa obserwowaną u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi między 80-85%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. W oparciu o dane pochodzące z badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników, przy dawkach terapeutycznych 150 mg dwa razy na dobę, średnie C_{max} i C_{min} lamiwudyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1,2 µg/ml (24%) i 0,09 µg/ml (27%). Średnie AUC, w okresie między dawkami co 12 godzin wynosiło 4,7 µg•h/ml (18%). W zakresie dawek terapeutycznych 300 mg raz na dobę, średnie C_{max} i C_{min} w stanie stacjonarnym oraz AUC w czasie 24 godzin wynosiły odpowiednio 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) i 8,9 µg•h/ml (21%).

Tabletki 150 mg i 300 mg po uwzględnieniu proporcjonalności dawki są biorównoważne w zakresie AUC_{∞} , C_{max} i t_{max} . Podawanie lamiwudyny w postaci tabletek jest u dorosłych biorównoważne do podawania lamiwudyny w postaci roztworu doustnego w zakresie AUC_{∞} i C_{max} . Różnice we wchłanianiu zaobserwowano pomiędzy grupami pacjentów dorosłych a dzieci i młodzieży (patrz Specjalne grupy pacjentów).

Przyjmowanie lamiwudyny z pokarmem powoduje wydłużenie t_{max} i zmniejszenie C_{max} (zmniejszenie o 47%). Jednakże nie obserwowano (na podstawie AUC) wydłużenia czasu wchłaniania lamiwudyny.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość produktu i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Podawanie jednoczesne z zydowudyną powoduje o 13% zwiększenie ekspozycji na zydowudynę i o 28% zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Nie uważa się, aby miało to znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjenta i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Dystrybucja

Z badań dotyczących dożylnego podawania produktu wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg mc. Odbywa się on głównie przez nerki (>70%) w wyniku aktywnego wydzielania przez kanaliki nerkowe.

Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznych dawek produktu i w niewielkim stopniu wiąże z głównymi białkami osocza, albuminami (<16%-36% albumin w surowicy w badaniach *in vitro*).

Nieliczne dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń lamiwudyny PMR/surowica po 2-4 godzinach po podaniu doustnym wynosi około 0,12. Rzeczywisty zakres penetracji oraz związek z kliniczną skutecznością nie jest znany.

Metabolizm

Okres półtrwania lamiwudyny w osoczu po podaniu doustnym wynosi 18 do 19 godzin, a postać aktywna, wewnątrzkomórkowy trójfosforan lamiwudyny, ma wydłużony końcowy okres półtrwania w komórce (16 do 19 godzin). U 60 zdrowych dorosłych ochotników wykazano, że dawka lamiwudyny 300 mg podawana raz na dobę jest w stanie stacjonarnym farmakokinetycznie równoważna dawce 150 mg lamiwudyny podawanej 2 razy na dobę, po uwzględnieniu AUC_{24} i C_{max} wewnątrzkomórkowego trójfosforanu.

Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi produktami na poziomie metabolizmu jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu wątrobowego (5%-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Eliminacja

Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazują, że zaburzenie czynności nerek wpływa na wydalanie lamiwudyny. Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min jest przedstawiony w punkcie dotyczącym dawkowania (patrz punkt 4.2).

Interakcja z trimetoprymem, składnikiem ko-trimoksazolu, powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę w dawkach terapeutycznych. Nie wymaga to jednak dostosowywania dawek produktu, chyba że u pacjenta wystąpią także zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.5 i 4.2). Podawanie ko-trimoksazolu z lamiwudyną u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga starannej oceny.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci: Całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58-66%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci, podanie lamiwudyny w tabletkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci tabletek skutkowało większymi wartościami AUC_{∞} i C_{max} lamiwudyny znajdującej się w osoczu niż po podaniu lamiwudyny w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono większą ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc. i tabletki doustne mają większą biodostępność (patrz punkt 4.2). Badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek wykazały, że stosowanie raz na dobę skutkuje równoważnymi wartościami AUC_{0-24} do dawkowania dwa razy na dobę, przy zachowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej.

Dane farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 3. miesiąca życia są ograniczone. U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens lamiwudyny po podaniu doustnym był zmniejszony w porównaniu ze starszymi dziećmi i prawdopodobnie jest to spowodowane niedojrzałością nerek i zmiennym stopniem wchłaniania. Tak więc w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji na produkt, jaka występuje u dorosłych i u starszych dzieci, odpowiednia dawka dla noworodków wynosi 4 mg/kg mc./dobę. Ocena przesączania kłębuszkowego wskazuje, że dla osiągnięcia podobnej ekspozycji na produkt u dorosłych i u dzieci odpowiednia dawka u dzieci w wieku 6 tygodni życia i starszych powinna wynosić 8 mg/kg mc./dobę.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) lamiwudyny znajdującej się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Lamiwudyna 8 mg/kg raz na dobę Średnia geometryczna (95% CI)	Lamiwudyna 4 mg/kg dwa razy na dobę Średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę versus dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK podbadanie część 1	3 do 12 lat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) lamiwudyny znajdującej się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 miesięcy, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy dawkowaniu raz na dobę oraz 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy podawaniu dwa razy na dobę.

Ciąża: Po podaniu doustnym właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny w późnym okresie ciąży były podobne, jak u kobiet nie będących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych u zwierząt, którym podawano duże dawki lamiwudyny, nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. W przypadku stosowania największych dawek obserwowano niewielki wpływ na czynność nerek i wątroby, w tym sporadycznie zmniejszenie masy wątroby. Istotnym klinicznie objawem było zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

Lamiwudyna nie wykazuje działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak inne analogi nukleozydów, wykazuje aktywność w testach cytogenetycznych *in vitro* i w testach wywoływania chłoniaka u myszy. Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia produktu w osoczu są około 40-50 razy większe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Działanie mutagenne lamiwudyny nie zostało potwierdzone w testach *in vivo*, stąd należy wnioskować, że lamiwudyna nie powinna stanowić ryzyka mutagennego u

pacjentów poddawanych takiemu leczeniu.

W badaniu genotoksyczności przezłożyskowej przeprowadzonym u małp porównywano samą zydowudynę i skojarzenie zydowudyny z lamiwudyną przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi. Badanie wykazało, że płody poddane ekspozycji odpowiedniego połączenia lekowego *in utero* mają zwiększony stopień włączania analogu nukleozydowego do DNA wielu narządów płodu oraz występują u nich częściej skrócenia telomerów, niż u płodów poddanych ekspozycji samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości u szczurów i myszy wskazują na brak potencjalnego działania rakotwórczego u ludzi.

Badania dotyczące płodności przeprowadzone u szczurów wykazały, że lamiwudyna nie wpływa na płodność samców i samic.

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 czarny

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: 20, 30, 60, 80, 90, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

Pojemniki do tabletek:

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane:

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.

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane:

Białe, nieprzezroczyste pojemniki do tabletek z HDPE zamknięte białą, nieprzezroczystą nakrętką z polietylenu zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci, z uszczelnieniem folią.
Wielkość opakowań: 30 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: 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane

EU/1/09/596/001 20 tabletek (blister)
EU/1/09/596/002 30 tabletek (blister)
EU/1/09/596/003 60 tabletek (blister)
EU/1/09/596/004 90 tabletek (blister)
EU/1/09/596/005 100 tabletek (blister)
EU/1/09/596/006 500 tabletek (blister)
EU/1/09/596/007 60 tabletek (butelka)
EU/1/09/596/015 80 tabletek (blister)
EU/1/09/596/017 60 tabletek (butelka z zamknięciem z plombą)

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane

EU/1/09/596/008 20 tabletek (blister)
EU/1/09/596/009 30 tabletek (blister)
EU/1/09/596/010 60 tabletek (blister)
EU/1/09/596/011 90 tabletek (blister)
EU/1/09/596/012 100 tabletek (blister)
EU/1/09/596/013 500 tabletek (blister)
EU/1/09/596/014 30 tabletek (butelka)
EU/1/09/596/016 80 tabletek (blister)
EU/1/09/596/018 30 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: 10 grudzień 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 wrzesień 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE - LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 150 MG TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny.

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

20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
80 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
500 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/1/09/596/001
EU/1/09/596/002
EU/1/09/596/003
EU/1/09/596/004
EU/1/09/596/005
EU/1/09/596/006
EU/1/09/596/007
EU/1/09/596/015
EU/1/09/596/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 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 Pharma B.V. 150 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 BEZPOŚREDNICH**Pojemnik do tabletek – Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny.

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

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/1/09/596/007
EU/1/09/596/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE - LAMIVUDINE TEVA PHARMA B.V. 300 MG TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny.

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

20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
80 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
500 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/1/09/596/008
EU/1/09/596/009
EU/1/09/596/010
EU/1/09/596/011
EU/1/09/596/012
EU/1/09/596/013
EU/1/09/596/014
EU/1/09/596/016
EU/1/09/596/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 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 Pharma B.V. 300 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 BEZPOŚREDNICH**Pojemnik do tabletek – Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny.

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

30 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/1/09/596/014
EU/1/09/596/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lamivudine Teva Pharma B.V. 150 mg tabletki powlekane lamiwudyna

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek 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 Pharma B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Jak przyjmować lek Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lamivudine Teva Pharma B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lamivudine Teva Pharma B.V. jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Substancją czynną leku Lamivudine Teva Pharma B.V. jest lamiwudyna. Lamivudine Teva Pharma B.V. jest rodzajem leku znanego jako lek przeciwwirusowy. Należy on do grupy leków nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Lamivudine Teva Pharma B.V. nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on ilość wirusa HIV w organizmie i utrzymuje jego niski poziom. Zwiększa on również liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 są rodzajem białych krwinek, które odgrywają ważną rolę wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Lamivudine Teva Pharma B.V. w ten sam sposób. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Kiedy nie stosować leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

- 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

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niektórzy pacjenci przyjmujący Lamivudine Teva Pharma B.V. lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- **jeśli pacjent lub jego dziecko ma chorobę nerek**, dawka leku może być zmieniona.

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 patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Lek Lamivudine Teva Pharma B.V. 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.

Jeśli pacjent rozpoczyna przyjmowanie nowego leku podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V., należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Lamivudine Teva Pharma B.V.:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są przyjmowane długotrwale,
- inne leki zawierające lamiwudynę (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**),
- emtrycytabina (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**),
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk,
- 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 lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lamivudine Teva Pharma B.V. i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Lamivudine Teva Pharma B.V. w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Lamivudine Teva Pharma B.V. może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by stosowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V. miało wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Lamivudine Teva Pharma B.V. 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 przyjmować lek Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Lamivudine Teva Pharma B.V. można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Lamivudine Teva Pharma B.V. pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

Należy być w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Zalecana dawka to

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Lamivudine Teva Pharma B.V. to 300 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być przyjmowana albo jedna tabletką 150 mg dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) albo dwie tabletki 150 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała co najmniej 20 kg i mniejszej niż 25 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Lamivudine Teva Pharma B.V. to 225 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być podane 75 mg (pół tabletki 150 mg) rano i 150 mg (cała tabletką 150 mg) wieczorem lub 225 mg (półtorej tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała co najmniej 14 kg i mniejszej niż 20 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Lamivudine Teva Pharma B.V. to 150 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być podane 75 mg (pół tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) lub 150 mg (cała tabletką 150 mg) raz na dobę.

Dostępny jest także roztwór doustny do leczenia dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia oraz pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent lub jego dziecko ma chorobę nerek, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta lub jego dziecka.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku Lamivudine Teva Pharma B.V., należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z oddziałem doraźnej pomocy medycznej najbliższego szpitala w celu uzyskania porady. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V..

Pominięcie przyjęcia leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Następnie kontynuować leczenie, jak przedtem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy objaw jest działaniem niepożądanym leku Lamivudine Teva Pharma B.V., innych leków przyjmowanych jednocześnie, czy wynikiem samego zakażenia HIV. **Zatem bardzo ważne jest, aby mówić lekarzowi o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Lamivudine Teva Pharma B.V. podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy. Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,
- bóle stawów,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka,
- wypadanie włosów (*łysienie*).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

Niezbyt częste działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną trudności w połykaniu lub oddychaniu,

- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- zapalenie wątroby.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie lub uczucie mrowienia ramion, nóg, dłoni lub stóp.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych zaostrzy się lub stanie się dokuczliwy lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V., może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenie oportunistyczne).

U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V.:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo przyjmują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów: **należy powiadomić lekarza prowadzącego**

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 Pharma B.V.

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: „Termin ważności (EXP)” / „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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 Pharma B.V.**

- Substancją czynną leku jest lamiwudyna. Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, polisorbat 80, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Lamivudine Teva Pharma B.V. i co zawiera opakowanie

Jasnoszara, dwuwypukła tabletką powlekana w kształcie rombu – z wytłoczonym napisem „L 150” i linią podziału na jednej stronie, na drugiej stronie tylko z linią podziału.

Tabletki leku Lamivudine Teva Pharma B.V. są dostępne w blistrach z folii aluminiowej zawierających 20, 30, 60, 80, 90, 100 lub 500 tabletek lub w pojemnikach do tabletek z HDPE zawierających 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

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

Specifar A.B.E.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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lamivudine Teva Pharma B.V. 300 mg tabletki powlekane lamiwudyna

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek 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 Pharma B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lamivudine Teva Pharma B.V.
3. Jak przyjmować lek Lamivudine Teva Pharma B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lamivudine Teva Pharma B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lamivudine Teva Pharma B.V. jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Substancją czynną leku Lamivudine Teva Pharma B.V. jest lamiwudyna. Lamivudine Teva Pharma B.V. leków jest rodzajem leku znanego jako lek przeciwwirusowy. Należy on do grupy leków nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Lamivudine Teva Pharma B.V. nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on ilość wirusa HIV w organizmie i utrzymuje jego niski poziom. Zwiększa on również liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 są rodzajem białych krwinek, które odgrywają ważną rolę wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Lamivudine Teva Pharma B.V. w ten sam sposób. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Kiedy nie przyjmować leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

- 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

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niektórzy pacjenci przyjmujący Lamivudine Teva Pharma B.V. lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- **jeśli pacjent lub jego dziecko ma chorobę nerek**, dawka leku może być zmieniona.

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 patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Lek Lamivudine Teva Pharma B.V. 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.

Jeśli pacjent rozpoczyna przyjmowanie nowego leku podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V., należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Lamivudine Teva Pharma B.V.:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub małyitol), jeśli są przyjmowane długotrwale,
- inne leki zawierające lamiwudynę (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**),
- emtrycytabina (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**),
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk,
- kładrybina (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 lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lamivudine Teva Pharma B.V. i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Lamivudine Teva Pharma B.V. w czasie ciąży, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Lamivudine Teva Pharma B.V. może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, by stosowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V. miało wpływ na

zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Lamivudine Teva Pharma B.V. 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 przyjmować lek Lamivudine Teva Pharma B.V.

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

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Lamivudine Teva Pharma B.V. można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Lamivudine Teva Pharma B.V. pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

Należy być w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V. bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Zalecana dawka to

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:

Zwykle stosowana dawka to 1 tabletkę 300 mg raz na dobę.

Lek Lamivudine Teva Pharma B.V. dostępny jest także w postaci tabletek o mocy 150 mg, stosowanych w leczeniu dzieci w wieku od 3 miesięcy, o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Dostępny jest także roztwór doustny do leczenia dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia oraz pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent lub jego dziecko ma chorobę nerek, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta lub jego dziecka.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku Lamivudine Teva Pharma B.V., należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z oddziałem doraźnej pomocy medycznej najbliższego szpitala w celu uzyskania porady. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V..

Pominięcie przyjęcia leku Lamivudine Teva Pharma B.V.

W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Następnie kontynuować leczenie, jak przedtem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i

glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy objaw jest działaniem niepożądanym leku Lamivudine Teva Pharma B.V., innych leków przyjmowanych jednocześnie, czy wynikiem samego zakażenia HIV. **Zatem bardzo ważne jest, aby mówić lekarzowi o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Lamivudine Teva Pharma B.V. podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy. Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,
- bóle stawów,
- trudności w zasypianiu (bezsenność),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka,
- wypadanie włosów (*łysienie*).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

Niezbyt częste działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną trudności w połykaniu lub oddychaniu,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- zapalenie wątroby.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- kwasica mlekzanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie lub uczucie mrowienia ramion, nóg, dłoni lub stóp.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych zaostrzy się lub stanie się dokuczliwy lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Lamivudine Teva Pharma B.V., może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenie oportunistyczne).

U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Lamivudine Teva Pharma B.V.: **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo przyjmują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów: **należy powiadomić lekarza prowadzącego**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. 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 Pharma B.V.

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: „Termin ważności (EXP)” / „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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 Pharma B.V.

- Substancją czynną leku jest lamiwudyna. Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, polisorbat 80, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Lamivudine Teva Pharma B.V. i co zawiera opakowanie

Szara, dwuwypukła tabletką powlekana w kształcie rombu – z wytłoczonym napisem „L 300” na jednej stronie, druga strona gładka.

Tabletki leku Lamivudine Teva Pharma B.V. są dostępne w blistrach z folii aluminiowej zawierających 20, 30, 60, 80, 90, 100 lub 500 tabletek lub w pojemnikach do tabletek z HDPE zawierających 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.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
<http://www.ema.europa.eu>.