

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamivudin Teva 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Potahovaná tableta oranžové barvy, podlouhlého bikonvexního tvaru, na jedné straně vyraženo označení „L 100“, druhá strana tablety je hladká.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Lamivudin Teva je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B s:

- kompenzovaným jaterním onemocněním s prokázanými známkami virové replikace, přetrvávajícími zvýšenými hodnotami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a histologicky dokumentovaným aktivním zánětem jater a/nebo jaterní fibrózou. Podávání lamivudinu by mělo být zahájeno pouze v případě, kdy není možné nebo přípustné podávat jiné alternativní antivirotikum, u kterého je menší pravděpodobnost vzniku rezistence (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Lamivudin Teva má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B.

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučené dávkování přípravku Lamivudin Teva je 100 mg jednou denně.

##### *Trvání léčby*

Optimální délka léčby není známa.

- U HBeAg-pozitivních pacientů s chronickou hepatitidou B (CHB) bez cirhózy má léčba trvat alespoň 6-12 měsíců po prokázání sérokonverze HBeAg (ztráty HBeAg a HBV DNA s průkazem HBeAb), aby se omezilo riziko virologického relapsu, nebo do sérokonverze HBsAg, nebo až do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Hladiny sérových ALT a HBV DNA by měly být pravidelně sledovány po ukončení léčby pro možnost pozdního virologického relapsu.
- U HBeAg-negativních pacientů s CHB (infikovaných pre-core mutantou) bez cirhózy by měla být léčba podána alespoň než dojde k HBs sérokonverzi, nebo je prokazatelná ztráta účinnosti. Při prodloužené léčbě se doporučuje pravidelné opakované vyšetření potvrzující, že pokračování ve vybrané léčbě zůstává pro pacienta vhodné.

- U pacientů s cirhózou a u příjemců jaterních transplantátů se zastavení léčby nedoporučuje (viz bod 5.1).

Pacienti, u nichž byla aplikace přípravku Lamivudin Teva zastavena, mají být pravidelně kontrolováni se zaměřením na známky recidivující hepatitidy (viz bod 4.4).

#### *Klinická rezistence*

U pacientů s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní chronickou hepatitidou B může vznik mutace viru HBV s označením YMDD (tyrozin-methionin-aspartát-aspartát) způsobit snížení terapeutické odpovědi na lamivudin, což se projeví jako zvýšení hladiny HBV DNA a enzymu ALT oproti hodnotám před započítím léčby lamivudinem. Aby se snížilo riziko vzniku rezistence u pacientů léčených monoterapií lamivudinem, má se zvážit přechod na jiný přípravek nebo přidání dalšího přípravku, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem podle léčebných pokynů, pokud při monoterapii lamivudinem zůstávají hladiny HBV DNA v séru detekovatelné po 24. týdnu léčby (viz bod 5.1).

Pro léčbu pacientů, kteří jsou zároveň nakaženi HIV a léčení lamivudinem nebo kombinací lamivudinu a zidovudinu, nebo je u nich tato léčba plánována, je nutno zachovat dávku lamivudinu předepsanou pro léčbu infekce HIV (obvykle 150 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky).

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Renální dysfunkce:*

U pacientů se středně závažnou až závažnou renální dysfunkcí se v důsledku snížené renální clearance zvyšují koncentrace lamivudinu v séru (AUC). Proto má být u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min sníženo dávkování. Přípravek Lamivudin Teva není vhodný pro pacienty, kteří vyžadují dávky menší než 100 mg.

Dostupné údaje o pacientech podstupujících intermitentní hemodialýzu (méně než nebo rovnající se 4 hodinám dialýzy dvakrát až třikrát týdně) ukazují, že po iniciační redukci dávky lamivudinu podle clearance kreatininu po dobu probíhající dialýzy již nejsou další úpravy dávkování nutné.

##### *Hepatická dysfunkce:*

Údaje o pacientech s hepatickou dysfunkcí, včetně pacientů s terminální hepatopatií čekajících na transplantaci, ukazují, že hepatická dysfunkce nemá významný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Podle těchto údajů se pacientům s hepatickou dysfunkcí, není-li provázena renální dysfunkcí, nemusí dávkování upravovat.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů nemá stárnutí doprovázené zhoršením funkce ledvin klinicky významný vliv na expozici lamivudinu, s výjimkou pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Lamivudin Teva u kojenců, dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4 a 5.1, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Lamivudin Teva lze užívat jak nalačno, tak s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Laktátová acidóza a těžká hepatomegalie se steatózou

Při užívání nukleosidových analogů byl hlášen vznik laktátové acidózy (bez hypoxemie), někdy s fatálním průběhem, obvykle spojený s těžkou hepatomegalií a jaterní steatózou. Jelikož Lamivudin Teva je nukleosidovým analogem, toto riziko nelze vyloučit. Léčba nukleosidovými analogy musí být přerušena při rychlém vzestupu hladin aminotransferáz, progresivní hepatomegalií nebo metabolické/laktátové acidóze neznámé etiologie. Benigní zažívací příznaky, jako je nauzea, zvracení a bolest břicha, mohou svědčit o rozvíjející se laktátové acidóze. Závažné případy, někdy s fatálním koncem, byly spojeny s pankreatitidou, jaterním selháním/steatózou jater, renálním selháním a vyššími hladinami sérového laktátu. S opatrností je třeba předepisovat nukleosidové analogy pacientovi (zejména obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory vedoucími k onemocnění jater a jaterní steatóze (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti koinfikovaní virem hepatitidy C a léčeni alfa interferonem a ribavirinem mohou představovat zvláštní riziko. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

##### Exacerbace hepatitidy

###### *Exacerbace v průběhu léčby*

Spontánní exacerbace jsou u chronické hepatitidy B relativně časté a jsou charakterizované přechodným zvýšením hladin ALT v séru. Po započetí antivirové léčby může u některých pacientů dojít k přechodnému zvýšení hladin ALT v séru v souvislosti s tím, jak klesají v séru hladiny HBV DNA. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním tato zvýšení hladin ALT v séru nebyla obvykle doprovázena zvýšením koncentrací sérového bilirubinu ani příznaky jaterní dekompenzace.

Při prodloužené terapii byly identifikovány virové subpopulace HBV se sníženou citlivostí na lamivudin (YMDD-mutace viru HBV). U některých pacientů vede vznik YMDD mutace viru HBV k exacerbaci hepatitidy primárně prokázané zvýšením hodnot ALT v séru a znovu objevením se HBV DNA (viz bod 4.2). U pacientů, kteří mají YMDD mutaci HBV, se má na základě terapeutických doporučení zvážit přechod na jiný léčivý přípravek nebo přidání dalšího léčivého přípravku, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem (viz bod 5.1).

###### *Exacerbace po ukončení léčby*

U pacientů, kteří ukončili léčbu hepatitidy B, byla zaznamenána akutní exacerbace hepatitidy, která se obvykle prokazuje zvýšenou hladinou ALT v séru a znovu objevením se HBV DNA. V kontrolovaných klinických studiích fáze III s následným sledováním pacientů bez aktivní léčby byla incidence elevací ALT po léčbě (více než 3násobně ve srovnání s výchozími hodnotami) vyšší u pacientů léčených lamivudinem (21 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (8 %). Procento pacientů, u kterých došlo po ukončení léčby k elevacím ALT spolu s elevacemi bilirubinu, bylo však nižší a podobné v obou ramenech léčby (viz tabulka 3 v bodu 5.1). U pacientů léčených lamivudinem se většina elevací ALT po léčbě objevila mezi 8. a 12. týdnem po ukončení léčby. Většina případů odezněla spontánně, ale bylo pozorováno i několik fatálních případů. V případě, že se zastaví aplikace přípravku Lamivudin Teva, mají být pacienti pravidelně kontrolováni - jak klinicky, tak laboratorním vyšetřováním funkce jater (ALT a hladiny bilirubinu), a to nejméně po dobu čtyř měsíců a dále podle toho, jak je to klinicky indikováno.

Příjemci transplantátů a pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou jsou více ohroženi aktivní virovou replikací. V důsledku minimální hepatální funkce u těchto pacientů může reaktivace hepatitidy po vysazení lamivudinu nebo snížením účinnosti v průběhu terapie přivodit těžkou i fatální dekompenzaci. Tito pacienti mají být během léčby pravidelně kontrolováni se zaměřením na klinické, virologické a sérologické parametry související s hepatitidou B, na hepatální a renální funkci a na antivirovou terapeutickou odezvu, a to minimálně každý měsíc, a je-li léčba z jakéhokoli důvodu zastavena, pak ještě

nejméně 6 měsíců po léčbě. Pravidelně je nutné kontrolovat (minimálně) tyto laboratorní parametry: sérové ALT, bilirubin, albumin, dusík močoviny v krvi (BUN), kreatinin a tyto virologické parametry: antigeny HBV, protilátky proti HBV a pokud možno koncentrace HBV DNA v séru. Pacienti, u kterých se během léčby nebo po jejím zastavení objeví známky hepatální insuficience, mají být kontrolováni v adekvátně kratších časových intervalech.

Není dostatek údajů o tom, zda je u pacientů, u kterých se vyvinou známky rekurentní hepatitidy, prospěšné znovu zahájit terapii lamivudinem.

#### Mitochondriální dysfunkce

Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů. Hlavními hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie), metabolické poruchy (hyperlaktémie, zvýšená hladina lipázy). Byly hlášeny některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). Neurologické poruchy mohou být přechodné nebo stálé. Každé dítě, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů a nukleotidů, musí být klinicky i laboratorně sledováno a v případě relevantních známek nebo příznaků musí projít úplným vyšetřením na možnou mitochondriální dysfunkci.

#### Pediatričtí pacienti

Lamivudin byl podáván dětem (od 2 let) a dospívajícím s kompenzovanou chronickou hepatitidou B. Vzhledem k omezeným údajům se však podávání lamivudinu těmto pacientům v současnosti nedoporučuje (viz bod 5.1).

#### Hepatitida delta nebo hepatitida C

Účinnost lamivudinu u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy delta nebo virem hepatitidy C nebyla stanovena a doporučuje se opatrnost.

#### Imunosupresivní léčba

Údaje o použití lamivudinu u HBeAg negativní (pre-core mutanty) a u pacientů souběžně léčených imunosupresivními režimy, včetně protinádorové chemoterapie, jsou omezené. Tito pacienti by měli lamivudin užívat s opatrností.

#### Monitorování

V průběhu léčby přípravkem Lamivudin Teva by měli být pacienti pravidelně monitorováni. Sérové hladiny ALT a HBV DNA se mají monitorovat ve 3-měsíčních intervalech a u HBeAg pozitivních pacientů se mají stanovovat každých 6 měsíců hodnoty HBeAg.

#### Současná infekce HIV

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří jsou současně léčeni lamivudinem nebo kombinací lamivudinu a zidovudinu nebo u nichž se plánuje zahájení takové léčby, má být zachována dávka lamivudinu předepsaná pro terapii infekce HIV (obvykle 150 mg dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými). U pacientů současně infikovaných HIV, u nichž není nutná antiretrovirová farmakoterapie, existuje při použití samotného lamivudinu k terapii chronické hepatitidy B riziko mutace HIV.

#### Přenos hepatitidy B

Nejsou k dispozici informace o přenosu viru hepatitidy B na plod těhotných žen léčených lamivudinem. Je třeba se řídit standardními doporučenými postupy pro imunizaci proti viru hepatitidy B u dětí.

Pacienty je nutné upozornit na to, že nebylo prokázáno, že by terapie lamivudinem snižovala riziko přenosu viru hepatitidy B na jiné osoby, a proto je i nadále nutné dodržovat příslušná preventivní opatření.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Lamivudin Teva se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími lamivudin, nebo přípravky obsahujícími emtricitabin (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Vzhledem k omezenému rozsahu metabolizace, k omezené míře vazby na plazmatické proteiny a k téměř úplné renální eliminaci intaktního léčiva je pravděpodobnost metabolických interakcí malá.

Lamivudin je eliminován převážně aktivní renální sekrecí organických kationtů. Je třeba brát v úvahu možnost interakcí s jinými souběžně aplikovanými léčivy, zejména těmi, jejichž hlavní eliminační cestou je aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému pro organické kationty; takovým léčivem je např. trimethoprim. Jiná léčiva (např. ranitidin, cimetidin) jsou tímto mechanismem eliminována jen zčásti a nebylo prokázáno, že by interagovala s lamivudinem.

U léčiv, která jsou převážně eliminována buď aktivní renální sekrecí organických aniontů, nebo glomerulární filtrací, nejsou klinicky významné interakce s lamivudinem pravděpodobné. Souběžná aplikace kombinace trimethoprim/sulfamethoxazol v dávkách 160 mg/800 mg zvýšila expozici lamivudinu asi o 40 %. Lamivudin neměl vliv na farmakokinetiku trimethoprimu ani sulfamethoxazolu. Úprava dávkování lamivudinu však není nutná, nejedná-li se o pacienta s renální dysfunkcí.

Při souběžné aplikaci lamivudinu se zidovudinem bylo pozorováno mírné (28 %) zvýšení  $C_{max}$  zidovudinu, ale celková expozice tomuto léčivu (AUC) se významně nezměnila. Zidovudin neměl vliv na farmakokinetiku lamivudinu (viz bod 5.2).

Při souběžné aplikaci lamivudinu s alfa-interferonem se nevyskytly farmakokinetické interakce. U pacientů, kteří užívali lamivudin s běžně používanými imunosupresivy (např. s cyklosporinem A), nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí interakce. Formální interakční studie však nebyly provedeny.

#### *Emtricitabin*

Vzhledem k podobnosti se Lamivudin Teva nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako je např. emtricitabin. Lamivudin Teva také nemá být užíván s žádným jiným léčivým přípravkem, který obsahuje lamivudin (viz bod 4.4).

#### *Kladribin*

Lamivudin *in vitro* inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku snížení účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Sorbitol*

Současné podání roztoku sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) s jednorázovou dávkou 300 mg lamivudinu (denní dávka pro dospělé infikované HIV) ve formě perorálního roztoku vedlo u dospělých k na dávce

závislým snížením expozice lamivudinu ( $AUC_{\infty}$ ) o 14 %, 32 %, resp. 36 %, a  $C_{max}$  lamivudinu o 28 %, 52 %, resp. 55 %. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat chronického současného podávání přípravku Lamivudin Teva s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HBV, nelze-li se současnému chronickému podávání vyhnout.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 konečných expozic) nenaznačují žádné malformační účinky. Lamivudin Teva lze v těhotenství podávat, pokud je to klinicky indikováno.

U pacientek, které jsou léčeny lamivudinem a následně otěhotní, by se mělo uvažovat o možnosti vzniku rekurentní hepatitidy při ukončení léčby lamivudinem.

##### Kojení

Na základě výsledků pozorování u více než 200 párů matek s dítětem léčených pro infekci virem HIV bylo zjištěno, že sérové koncentrace lamivudinu u dětí kojených matkami, které se léčily pro infekci virem HIV, jsou velmi nízké (méně než 4 % koncentrací naměřených v mateřském séru) a postupně se snižují až na neměřitelné hodnoty v době, kdy kojené děti dosahují 24 týdnů věku. Celkové množství lamivudinu, které se vstřebá u kojených dětí, je velmi nízké, a proto je pravděpodobné, že toto množství lamivudinu má suboptimální antivirové účinky. Infekce hepatitidou B u matky není kontraindikací pro kojení, pokud je u novorozence při porodu adekvátně provedena prevence nákazy infekční hepatitidou B. Nejsou důkazy o tom, že by nízká koncentrace lamivudinu v mateřském mléce vedla ke vzniku nežádoucích reakcí u kojených dětí. Proto je možné uvažovat o kojení dětí matkami, které jsou pro hepatitidu B léčeny lamivudinem, a zít přitom v úvahu, jaké jsou výhody kojení pro dítě a jaké výhody přináší podávání lamivudinu kojící matce. V případě, že dojde k přenosu viru HBV z matky na dítě i přes adekvátní profylaxi, mělo by se zvážit přerušování kojení, aby se u dítěte snížilo riziko vzniku mutací viru HBV, které by vedly k rezistenci viru vůči lamivudinu.

##### Fertilita

Reprodukční studie u zvířat neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců ani samic (viz bod 5.3).

##### Mitochondriální dysfunkce

*In vitro* i *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různý stupeň mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů. (viz bod 4.4).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno upozornit, že během léčby lamivudinem byly hlášeny malátnost a únava. Při posouzení pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků lamivudinu.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrnný bezpečnostní profil

Výskyt nežádoucích účinků a laboratorních odchylek (s výjimkou zvýšené ALT a CPK, viz níže) byl podobný u pacientů léčených placebem a lamivudinem. Z nežádoucích účinků byly nejčastěji hlášeny: nevolnost a únava, infekce respiračního traktu, faryngeální a tonzilární diskomfort, bolest hlavy, abdominální diskomfort a bolest, nevolnost, zvracení a průjem.



### Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí reakce jsou uvedeny níže podle orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvenční kategorie jsou přiřazeny jen těm nežádoucím reakcím, u kterých je alespoň možné uvažovat o příčinné souvislosti s lamivudinem. Frekvence výskytu je definována jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie frekvencí přiřazené nežádoucím účinkům jsou založeny převážně na poznatcích z klinických studií zahrnujících celkem 1 171 pacientů s chronickou hepatitidou B, kteří dostávali lamivudin v dávce 100 mg.

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Angioedém
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi časté	zvýšení ALT (viz bod 4.4)
Exacerbace hepatitidy, primárně prokázané zvýšením sérové hladiny ALT, byly hlášeny při léčbě a po vysazení lamivudinu. Většina případů spontánně odezněla, avšak velmi vzácně došlo k úmrtí (viz bod 4.4).	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Časté	Kopřivka, svědění
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Zvýšení CPK
Časté	Svalové poruchy, včetně myalgie a křečí*
Není známo	Rhabdomyolýza

\* Ve fázi III klinických studií nebyla frekvence rhabdomyolýzy zaznamenána v léčebné skupině s lamivudinem vyšší proti skupině s placebem.

### Pediatrická populace

Na základě omezených údajů od dětí ve věku 2 až 17 let nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály oproti dospělým.

### Další zvláštní populace

U pacientů infikovaných HIV byly hlášeny případy pankreatitidy a periferní neuropatie (nebo parestezie), třebaže jejich souvislost s léčbou lamivudinem nebyla jasně prokázána. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebyl pozorován rozdíl ve výskytu těchto projevů mezi pacienty léčenými lamivudinem a pacienty užívajícími placebo.

Při kombinované farmakoterapii nukleosidovými analogy byly u pacientů s HIV hlášeny případy laktátové acidózy, někdy fatální, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a hepatální steatózou. U pacientů s chronickou hepatitidou B léčených lamivudinem byl vzácně hlášen výskyt laktátové acidózy.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**



Ve studiích akutní toxicity na zvířatech nevedlo podání velmi vysokých dávek lamivudinu k projevům orgánové toxicity. Údaje o následcích užití nadměrných dávek u lidí jsou omezené. Nevyskytly se fatální případy a pacienti se zotavili. Po těchto předávkováních nebyly zjištěny specifické objektivní ani subjektivní příznaky.

Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován a v případě potřeby mu má být poskytnuta standardní podpůrná léčba. Jelikož je lamivudin odstranitelný dialýzou, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, třebaže to nebylo studováno.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy. ATC kód: J05AF05.

Lamivudin je antivirotikum, které se ve všech testovaných buněčných liniích a u experimentálně infikovaných zvířat projevilo jako vysoce účinné proti viru hepatitidy B.

Lamivudin je infikovanými i neinfikovanými buňkami metabolizován na lamivudin-trifosfát (TP), který je vlastní účinnou formou výchozí látky. Intracelulární poločas lamivudinu-trifosfátu v hepatocytech je *in vitro* 17 až 19 hodin. Lamivudin-trifosfát působí jako substrát HBV-virové polymerázy.

Inkorporací lamivudinu-trifosfátu do řetězce virové DNA s následným ukončením řetězce se znemožní další tvorba virové DNA.

Lamivudin-trifosfát neinterferuje s normálním buněčným metabolismem deoxynukleotidů a je jen slabým inhibitorem savčích DNA-polymeráz alfa a beta. Kromě toho má lamivudin-trifosfát jen malý vliv na obsah DNA v savčích buňkách.

V testech zaměřených na možné účinky léčiva na strukturu mitochondrií a na obsah a funkci mitochondriální DNA neměl lamivudin významné toxické účinky. Lamivudin má velmi nízký potenciál ke snížení obsahu mitochondriální DNA, neinkorporuje se trvale do mitochondriální DNA a nepůsobí jako inhibitor mitochondriální DNA-polymerázy gama.

### Klinické zkušenosti

*Zkušenosti u pacientů s HBeAg pozitivní CHB a kompenzovaným onemocněním jater:*

Jednoroční terapie lamivudinem v placebem kontrolovaných studiích významně potlačila replikaci HBV DNA [34 až 57 % pacientů mělo hodnoty nižší než byl detekční limit analýzy (Abbott Genostics hydrolizační testovací roztok, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizovala hodnoty ALT (u 40 až 72 % pacientů), navodila sérokonverzi HBeAg (ztrátu HBeAg a HBeAb s průkazem HBV DNA [s konvenční analýzou] u 16 až 18 % pacientů), zlepšila histologický nálezu (38 až 52 % pacientů mělo  $\geq 2$  body poklesu Knodellova skóre – index histologické aktivity [HAI]) a zpomalila progresi fibrózy (u 3 až 17 % pacientů) a progresi jaterní cirhózy.

Trvalá léčba lamivudinem po dobu dalších 2 let u pacientů, kterým selhalo dosažení HBeAg sérokonverze v úvodních jednoročních kontrolovaných studiích vedla k dalšímu zlepšení přemostřující fibrózy. Z pacientů s YMDD mutací HBV vykázalo 41/82 (50 %) pacientů zlepšení jaterního zánětu a 40/56 (71 %) pacientů bez YMDD mutace HBV vykázalo zlepšení. Zlepšení v přemostřující fibróze bylo pozorováno u 19/30 (63 %) pacientů bez YMDD mutace a 22/44 (50 %) pacientů s variantou. Pět procent (3/56) pacientů bez YMDD mutace a 13 % (11/2) pacientů s YMDD mutací vykázalo zhoršení zánětu

jater ve srovnání se stavem před zahájením léčby. Progrese cirhózy byla pozorována u 4/68 (6 %) pacientů s YMDD mutací, zatímco u pacientů bez mutace progrese cirhózy nebyla pozorována.

V rozsáhlé terapeutické studii u asijských pacientů (NUCB3018) byl výskyt HBeAg sérokonverze a normalizace ALT na konci pětiletého léčebného období 48 % (28/58) a 47 % (15/32). HBeAg sérokonverze byla zvýšena u pacientů s elevací hladin ALT; 77 % (20/26) pacientů s ALT před léčbou > 2 x ULN sérokonvertovalo. Na konci pěti let měli všichni pacienti hladiny HBV DNA, které nebyly detekovatelné nebo nižší než hladiny před léčbou.

Další výsledky studie stavu YMDD mutace zahrnuje tabulka 1.

**Tabulka 1: Výsledky účinnosti po 5 letech podle YMDD stavu (asijská studie)**

<i><b>YMDD-mutace HBV</b></i>	<b>Předmět %</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Non-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg sérokonverze</u></b>		
- Všichni pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Pacienti se základní ALT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Pacienti se základní ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>neměřitelná HBV DNA</u></b>		
-- Základní <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. týden <sup>4</sup>		
negativní	8 (2/25)	0
pozitivní < základní	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivní > základní	0	0
<b><u>normalizované hodnoty ALT</u></b>		
- Základní		
normální	28 (11/40)	33 (6/18)
nad normální	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. týden		
normální	46 (13/28)	50 (2/4)
nad normální < základní	21 (6/28)	0
nad normální > základní	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Pacienti označení jako s YMDD mutací byli v ≥ 5 % nositeli YMDD mutace viru HBV v kterémkoliv ročním časovém bodu v průběhu pětiletého období. Pacienti zařazení jako bez YMDD mutace byli v > 95 % případů nositeli divoké formy viru HBV ve všech ročních časových bodech v průběhu pětileté studie.

2 Horní hranice normálu

3 Rostok Abbott Genosics k hybridizačnímu testu (LLOD < 1,6 pg/ml)

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

Srovnávací data podle YMDD charakteru byla rovněž dostupná pro histologické hodnocení, ale pouze pro období do tří let. U pacientů s YMDD mutací HBV 18/39 (46 %) mělo zlepšenou nekroinflamační aktivitu

a 9/39 (23 %) vykazalo zhoršení. U pacientů bez mutace mělo 20/27 (74 %) zlepšenou nekroinflamační aktivitu a 2/27 (7 %) mělo tuto aktivitu zhoršenou.

Po HBeAg sérokonverzi jsou sérologická odpověď a remise klinických příznaků po vysazení lamivudinu obecně neměnné. Po sérokonverzi se však může vyskytnout recidiva. V dlouhodobých sledovacích studiích u pacientů, u kterých již došlo k sérokonverzi a ukončení léčby lamivudinem, došlo později k virologickému relapsu u 39 % subjektů. Proto by pacienti po HBeAg sérokonverzi by měli být pravidelně sledováni, aby se mohlo určit, zda je udržována sérologická a klinická odpověď. U pacientů, kteří nemají stálou sérologickou odpověď, by se mělo zvážit znovu podání léčby buď s lamivudinem nebo alternativním antivirovým agens k opětovnému nabytí HBV klinické kontroly.

V 16týdenním sledování po ukončení léčby v jednom roce bylo zvýšení ALT častěji pozorováno u pacientů léčených lamivudinem než u subjektů, kterým bylo podáváno placebo. Srovnání vzestupu ALT po léčbě mezi týdny 52 a 68 u pacientů, kteří ukončili léčbu lamivudinem v 52. týdnu, a u pacientů léčených po celou dobu placebem ve stejných studiích, je uvedeno v tabulce 2. Poměr pacientů, u kterých došlo po léčbě k elevaci ALT ve spojitosti se zvýšením hladin bilirubinu, byl nízký a podobný jako u pacientů, kteří dostávali lamivudin nebo placebo.

**Tabulka 2: Zvýšení hladin ALT ve dvou placebem kontrolovaných studiích u dospělých**

Patologické výsledky	Pacienti se zvýšenou hladinou ALT/ pacienti pouze sledování*	
	Lamivudin	Placebo
ALT $\geq$ 2 x základní objem	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq$ 3 x základní objem†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq$ 2 základní objem a absolutní ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 základní objem; a bilirubin > 2 xULN a základní objem	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\* Každý pacient může reprezentovat jednu nebo více kategorií

† Porovnatelný se stupněm 3 podle WHO kritérií

ULN = horní hranice normálních hodnot

#### *Zkušenosti u pacientů s HBeAg negativní CHB:*

Úvodní data ukazují, že účinnost lamivudinu je u pacientů s HBeAg negativní CHB stejná jako u pacientů s HBeAg pozitivní CHB, kdy má 71 % pacientů HBV DNA sníženou pod detekční limit, 67 % normalizaci ALT a 38 % zlepšení v HAI po jednom roce léčby. Po ukončení léčby lamivudinem došlo u většiny pacientů (70 %) k návratu virové replikace. Údaje jsou získané ze studie prodloužené léčby HBeAg negativních pacientů (NUCAB3017), kteří byli léčeni lamivudinem. Po dvou letech léčby v této studii došlo k normalizaci ALT a nedetekovatelnosti HBV DNA u 30/69 (43 %) a 32/68 (47 %) pacientů a k zlepšení v nekroinflamačním skóre u 18/49 (37 %) pacientů. U pacientů bez YMDD mutace HBV bylo prokázáno ve 14/22 (64 %) zlepšení nekroinflamačního skóre a u 1/22 (5 %) pacientů zhoršení ve srovnání s obdobím před léčbou. U pacientů s mutací bylo u 4/26 (15 %) prokázáno zlepšení nekroinflamačního skóre a u 8/26 (31 %) pacientů zhoršení ve srovnání s obdobím před léčbou. Ani v jedné skupině pacientů nedošlo k progresi cirhózy.

#### *Frekvence rozvoje YMDD mutace HBV a vliv na klinickou odpověď:*

Monoterapie lamivudinem vede k selekci YMDD mutace HBV přibližně u 24 % pacientů v průběhu jednoho roku léčby se zvýšením na 69 % v průběhu 5 let léčby. Vývoj YMDD mutace HBV je u některých pacientů spojován se snížením léčebné odpovědi dokládáné zvýšením hladin HBV DNA a elevací ALT proti předchozím hodnotám při léčbě, progresí známek a příznaků hepatitidy a/nebo

zhoršením jaterních nekroinflamačních nálezů. Vzhledem k riziku YMDD mutace HBV není udržovací monoterapie lamivudinem vhodná u pacientů s detekovanou HBV DNA v séru po 24. týdnu léčby (viz bod 4.4).

V retrospektivní studii určené ke zjištění faktorů zodpovědných za nárůst hladiny HBV DNA, bylo 159 HBeAg-pozitivních pacientů asijského původu léčeno lamivudinem a sledováno v období mediánu téměř 30měsíců. U pacientů s hodnotami HBV DNA vyššími než 200 kopií v 1 ml po době 6 měsíců (ve 24. týdnu) léčby lamivudinem byla 60% pravděpodobnost vzniku mutace YMDD viru HBV v porovnání s 8 % pacientů, u kterých byly hodnoty HBV DNA ve 24. týdnu léčby lamivudinem nižší než 200 kopií v 1 ml. Riziko vzniku mutace YMDD bylo 63 % oproti 13 % s mezní hodnotou 1 000 kopií v 1 ml (klinické studie NUCB3009 a NUCB3018).

#### *Zkušenosti u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater:*

U pacientů s dekompenzovanou hepatopatií nebyly provedeny placebem kontrolované studie, neboť byly pokládány za nevhodné. Údaje z nekontrolovaných studií u této populace pacientů, jimž byl lamivudin podáván před transplantací jater a v jejím průběhu, prokázaly inhibiční účinek na hladiny HBV DNA v séru a normalizaci hodnot aminotransferázy. Pokračovala-li léčba lamivudinem po transplantacích, došlo ke snížení reinfekce HBV, ke zvýšené ztrátě HBsAg pozitivivity, a jednoleté přežití bylo v rozmezí 76 až 100 %.

Jak se vzhledem k současné imunosupresi očekávalo, byl výskyt YMDD mutace viru HBV po 52 týdnech léčby vyšší (36 % až 64 %) u pacientů po transplantaci jater než u imunokompetentních pacientů s CHB (14 % až 32 %).

#### *Zkušenosti u pacientů s CHB s pokročilou fibrózou nebo cirhózou:*

V placebem kontrolované studii u 651 pacientů s klinicky kompenzovanou chronickou hepatitidou B a histologicky ověřenou fibrózou nebo cirhózou, snížila léčba lamivudinem (průměr trvání 32 měsíců) významně celkový rozsah progresu onemocnění (34/436, 7,8 % pro lamivudin versus 38/215, 17,7 % pro placebo,  $p=0,001$ ), což bylo prokázáno významnou redukcí v poměru pacientů se zvýšeným Child-Pugh skóre (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %,  $p=0,023$ ) nebo ve vývoji hepatocelulárního karcinomu (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %,  $p=0,047$ ). Rychlost celkové progresu onemocnění v lamivudinové skupině byla vyšší pro jednotlivce s detekovatelnou YMDD mutací HBV DNA (23/209, 11 %) ve srovnání s těmi bez detekovatelné YMDD mutace HBV (11/221, 5 %). Avšak progresu onemocnění u jednotlivců s YMDD v lamivudinové skupině byla nižší než progresu onemocnění ve skupině s placebem (23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Potvrzená HBeAg sérokonverze se vyskytla u 47 % (118/252) jednotlivců léčených lamivudinem a 93 % (320/345) jednotlivců léčených lamivudinem se stalo HBV DNA negativními (VERSANT [verse 1], bDNA zkouška LLOD < 0,7 MEq/ml) v průběhu studie.

#### *Zkušenosti u dětí a dospívajících:*

Lamivudin byl podáván dětem a dospívajícím s kompenzovanou CHB v placebem kontrolované klinické studii u 286 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Tato populace sestávala hlavně z dětí s velmi lehkou formou hepatitidy B. Dětem od 2 do 11 let byla podávána dávka 3 mg/kg jedenkrát denně (až do maximální denní dávky 100 mg). Dětem starším než 12 let byla podávána dávka 100 mg jednou denně. Tuto dávku je třeba v budoucnu potvrdit. Rozdíl v sérokonverzi HBeAg (HBeAg a ztráta HBV DNA spolu s detekcí HBeAb) mezi placebem a lamivudinem nebyl v této populaci statisticky významný (po jednom roce 13 % (12/95) pro placebo oproti 22 % (42/191) pro lamivudin;  $p=0,057$ ). Výskyt YMDD mutace HBV byl stejný jako u dospělých, v rozsahu od 19 % v 52. týdnu léčby až do 45 % u pacientů léčených kontinuálně 24 měsíců.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Lamivudin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a normální hodnota jeho biologické dostupnosti po perorálním podání je u dospělých mezi 80 a 85 %. Průměrná doba ( $t_{max}$ ) dosažení maximálních sérových koncentrací ( $C_{max}$ ) po perorálním podání je kolem jedné hodiny. Po terapeutických dávkách, tj. 100 mg jednou denně, bývají hodnoty  $C_{max}$  v rozmezí 1,1 až 1,5  $\mu\text{g/ml}$ ; nejnižší hladiny na konci dávkovacího intervalu byly 0,015 až 0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Užití lamivudinu spolu s jídlem mělo za následek opoždění  $t_{max}$  a nižší  $C_{max}$  (snížení až o 47 %). Celková míra absorpce lamivudinu (hodnocená podle AUC) však nebyla ovlivněna, takže lamivudin lze užívat jak s jídlem, tak nalačno.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem zjištěný ve studiích po nitrožilním podání je 1,3 l/kg. Lamivudin se v rozmezí terapeutických dávek vyznačuje lineární farmakokinetikou a vykazuje malou míru vazby na plazmatické proteiny (albumin).

Omezené údaje svědčí o tom, že lamivudin proniká do centrálního nervového systému a dostává se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrný poměr koncentrace lamivudinu v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 0,12.

### Biotransformace

Lamivudin je z organismu odstraňován převážně renální exkrecí v intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí je u lamivudinu malá vzhledem k malému rozsahu (5 až 10 %) jeho hepatální biotransformace a k malé míře jeho vazby na plazmatické proteiny.

### Eliminace

Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,3 l/hod/kg. Pozorovaný eliminační poločas činí 5 až 7 hodin. Převážná část lamivudinu se vylučuje v intaktní formě močí prostřednictvím glomerulární filtrace a aktivní sekrece (transportním systémem pro organické kationty). Renální clearance je zodpovědná za eliminaci přibližně 70 % lamivudinu.

### Zvláštní skupiny pacientů

Studie u pacientů s renální dysfunkcí prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu  $<50$  ml/min je nezbytné snížení dávky (viz bod 4.2).

Hepatální dysfunkce neovlivňuje farmakokinetiku lamivudinu. Omezené údaje získané u pacientů podstupujících transplantaci jater prokazují, že narušení činnosti jater, pokud není provázeno renální dysfunkcí, nemá významný vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Farmakokinetický profil lamivudinu u starších pacientů nasvědčuje tomu, že normální stárnutí s průvodním poklesem renálních funkcí nemá klinicky významný vliv na expozici lamivudinu, kromě pacientů s clearance kreatininu  $<50$  ml/min (viz bod 4.2)

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V toxikologických studiích na zvířatech nevyvolalo podání lamivudinu ve vysokých dávkách podstatnou orgánovou toxicitu. Při nejvyšších dávkách byly pozorovány nepřilíš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasou sníženou hmotností jater. Jako efekty, jež by nejspíše mohly mít klinický význam, byly identifikovány poklesy počtu erytrocytů a neutrofilů. Tyto příhody byly zřídka pozorovány v klinických studiích.

Lamivudin nebyl mutagenní v testech na bakteriích, avšak - podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy - vykázal mutagenní účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu myšího lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách způsobujících plazmatické koncentrace přibližně 60krát až 70krát vyšší, než jsou předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagenní působení lamivudinu *in vitro* nebylo potvrzeno testy *in vivo*, usuzuje se, že by lamivudin pro pacienty neměl představovat genotoxické riziko.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu ani ovlivnění samčí nebo samičí fertility. Při podání březím králíčím samicím v expozičních hladinách srovnatelných s hladinami dosaženými u lidí způsobuje lamivudin časnou embryonální letalitu, u potkanů ani při velmi vysoké systémové expozici však tyto účinky nemá.

V dlouhodobých testech na kancerogenitu lamivudinu u potkanů a myší nebyly prokázány žádné známky kancerogenního potenciálu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 3cP  
Hypromelosa 6cP  
Oxid titaničitý  
Makrogol 400  
Polysorbát 80  
Žlutý oxid železitý  
Červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry:

Bílé, matné PVC/PVdC/Al blistry.  
Velikost balení 28, 30, 84 nebo 100 potahovaných tablet.

Lahvičky:

Bílé, matné HDPE lahvičky s bílým, matným polyethylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a těsnícím uzávěrem.

Velikost balení: 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23/10/2009  
Datum posledního prodloužení registrace: 9/9/2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
H-4042 Debrecen  
Maďarsko

TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne, East Sussex,  
BN22 9AG, Velká Británie

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lamivudin Teva 100 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Blistry:  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lamivudin Teva 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Vnitřní obal (blistr)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lamivudin Teva 100 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

TEVA B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**

Lahvička

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lamivudin Teva 100 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Lahvička:  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/566/005 – 60 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal (krabička):  
Lamivudin Teva 100 mg

Vnitřní obal (štítek lahvičky):  
**V případě, kdy není použit vnější obal**  
Lamivudin Teva 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Vnější obal (krabička):  
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

Vnitřní obal (štítek lahvičky):  
**V případě, kdy není použit vnější obal**  
<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Vnější obal (krabička):  
PC:  
SN:  
NN:

Vnitřní obal (štítek lahvičky):

**V případě, kdy není použit vnější obal**

<PC:

SN:

NN:>

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Lamivudin Teva 100 mg potahované tablety Lamivudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz. bod 4

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Lamivudin Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lamivudin Teva užívat
3. Jak se přípravek Lamivudin Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lamivudin Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Lamivudin Teva a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Lamivudin Teva je lamivudin.

#### **Přípravek Lamivudin Teva se používá k léčbě dlouhodobé (chronické) hepatitidy B u dospělých.**

Přípravek Lamivudin Teva je lék proti virové infekci, který potlačuje virus hepatitidy B a patří do skupiny léčiv zvaných *nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy* (NRTI).

Virus hepatitidy B infikuje játra, vyvolává dlouhodobou (chronickou) infekci a může vést k poškození jater. Lamivudin Teva mohou užívat lidé, jejichž játra jsou poškozená, ale stále pracují normálně (*kompensované onemocnění jater*).

Léčba přípravkem Lamivudin Teva sníží množství viru hepatitidy B ve Vašem těle. Tím by se mělo omezit poškození Vašich jater a zlepšit jejich činnost. Odpověď na léčbu přípravkem Lamivudin Teva není u všech léčených osob stejná. Váš lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby pomocí pravidelných krevních testů.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lamivudin Teva užívat**

##### **Neužívejte přípravek Lamivudin Teva**

- Jestliže jste **alergický(á)** na lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku Lamivudin Teva (*uvedenou v bodě 6*).

→Pokud se domníváte, že se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem.**

## Upozornění a opatření

U některých osob užívajících přípravek Lamivudin Teva nebo jiné podobné léky existuje vyšší riziko závažných nežádoucích účinků. Je zapotřebí, abyste si byl(a) vědom(a) dalších rizikových faktorů:

- jestli jste někdy prodělal(a) jiné **onemocnění jater**, jako je hepatitida C
- jestli máte značnou **nadváhu** (zejména pokud jste žena)

→ **Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, sdělte to svému lékaři.** Je možné, že v průběhu léčby budete potřebovat další vyšetření, včetně krevních testů. **Další informace o rizicích naleznete v bodě 4.**

**Nepřestávejte přípravek Lamivudin Teva užívat**, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař, protože jinak by Vám hrozilo nebezpečí zhoršení Vaší hepatitidy. Až Vám Váš lékař doporučí, abyste skončil(a) s užíváním přípravku Lamivudin Teva, bude Vás ještě po dobu čtyř měsíců pravidelně kontrolovat, aby se včas odhalily jakékoli případné problémy. Budou Vám odebírány vzorky krve na laboratorní vyšetření zvýšených hladin jaterních enzymů, jejichž hodnoty mohou upozornit na poškození jater. Více informací o užívání přípravku Lamivudin Teva viz bod 3.

## Sledujte, zda se u Vás neobjeví důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky proti hepatitidě B dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Je zapotřebí, abyste byl informován(a), jakým důležitým známčkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Lamivudin Teva věnovat pozornost.

→ Přečtěte si informace „Další možné nežádoucí účinky léčby hepatitidy B“ v bodě 4 této příbalové informace.

## Chraňte ostatní osoby

Hepatitida B se přenáší sexuálním kontaktem s někým, kdo je tímto virem infikován nebo přenosem krve, ve které je virus přítomen (např. při používání společných injekčních jehel). Užívání přípravku Lamivudin Teva nezabrání přenosu hepatitidy B na další osoby. Abyste ochránil(a) ostatní osoby před nákazou hepatitidou B, je nutné:

- **Používat kondom**, pokud máte s někým orální nebo penetrativní sexuální styk.
- **Neriskovat přenos viru krevní cestou** – např. používáním jedné injekční jehly více osobami.

## Další léčivé přípravky a přípravek Lamivudin Teva

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích**, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte sdělit svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud začnete v průběhu léčby přípravkem Lamivudin Teva užívat nějaký jiný lék.

## Tyto léky nemají být užívány s přípravkem Lamivudin Teva:

- léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně
- další léčivé přípravky obsahující lamivudin, užívané k léčbě HIV infekce (onemocnění nazývaného AIDS)
- emtricitabin (užívaný k léčbě HIV nebo hepatitidy B)
- kladribin, užívaný k léčbě **vlasatobuněčné leukémie**

→ Pokud jste léčen(a) některým z těchto přípravků, **sdělte to svému lékaři.**

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět,

→ **porad'te se se svým lékařem** o rizicích a přínosech užívání přípravku Lamivudin Teva v průběhu těhotenství dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nepřestávejte přípravek Lamivudin Teva užívat, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

### **Kojení**

Lamivudin Teva může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte, nebo o kojení uvažujete:

→ **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete přípravek Lamivudin Teva užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Užíváte-li Lamivudin Teva, můžete se cítit unavený(á), což může ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

→ Neříd'te ani neobsluhujte stroje, aniž jste si jistý(á), že nejste ovlivněn(a).

## **3. Jak se přípravek Lamivudin Teva užívá**

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem**

Přípravek Lamivudin Teva pomáhá udržet Vaši hepatitidu B pod kontrolou. Aby mohl udržovat infekci pod kontrolou a zabránit ve zhoršování nemoci, je třeba ho užívat každý den.

→ **Zůstaňte v kontaktu se svým lékařem a nepřestávejte přípravek Lamivudin Teva užívat** bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

### **Kolik přípravku se užívá**

Obvyklá dávka přípravku Lamivudin Teva je jedna tableta (100 mg lamivudinu) jednou denně.

Trpíte-li poruchou činnosti ledvin, Váš lékař Vám předepíše nižší dávku přípravku Lamivudin Teva. Pro osoby, které potřebují nižší než obvyklou dávku přípravku nebo nemohou užívat tablety, je k dispozici přípravek Lamivudin Teva ve formě perorálního roztoku.

→ Pokud se Vás toto týká, **sdělte to svému lékaři.**

Pokud již užíváte jiný léčivý přípravek obsahující lamivudin k léčbě infekce virem HIV, bude Váš lékař pokračovat v léčbě vyšší dávkou přípravku (obvykle 150 mg dvakrát denně), protože dávka lamivudinu v přípravku Lamivudin Teva (100 mg) není dostačující k léčbě infekce virem HIV. Pokud plánujete změnu Vaší léčby HIV, nejprve si o této změně promluvte se svým lékařem.

Tabletu spolkněte celou a zapijte ji vodou. Přípravek Lamivudin Teva může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Lamivudin Teva, než jste měl(a)**

Je nepravděpodobné, že by omylem užití velké množství přípravku Lamivudin Teva způsobilo nějaké závažné problémy. Pokud nedopatřením užijete vyšší dávku, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka, nebo se porad'te na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.



### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Lamivudin Teva**

Zapomenete-li si vzít dávku svého léku, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Potom pokračujte v užívání tak, jak Vám to předepsal Váš lékař.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Nepřestávejte užívat přípravek Lamivudin Teva**

Bez porady s lékařem nebo lékárníkem nesmíte ukončit užívání přípravku Lamivudin Teva . Riskujete tím zhoršení Vaší hepatitidy (viz „*Zvláštní opatření při užívání přípravku Lamivudin Teva je zapotřebí*“ v bodě 2). Přestanete-li Lamivudin Teva užívat, lékař Vás bude sledovat alespoň čtyři měsíce. Sledování bude zahrnovat odběry krve ke kontrole zvýšených hladin jaterních enzymů, které mohou ukazovat na poškození jater.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V průběhu léčby hepatitidy B se, **kromě níže uvedených nežádoucích účinků přípravku Lamivudin Teva**, mohou vyskytnout i jiné zdravotní potíže.

→ Je důležité, abyste si přečetl(a) informaci „*Další možné nežádoucí účinky léčby hepatitidy B*“.

Nežádoucími účinky často uváděnými v klinických studiích byly únava, infekce dýchacího ústrojí, bolest v krku, bolest hlavy, žaludeční obtíže a bolest, pocit na zvracení, zvracení a průjem, zvýšení jaterních enzymů a enzymů produkovaných ve svalech (viz níže).

### **Alergické reakce**

Tyto reakce jsou vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob). Příznaky zahrnují:

- \* otok očních víček, obličeje nebo rtů,
- \* obtíže při polykání nebo dýchání

→ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Lamivudin Teva užívat.**

**Nežádoucí účinky, o kterých se předpokládá, že jsou způsobené přípravkem Lamivudin Teva:**

### **Velmi častý nežádoucí účinek**

(může se vyskytnout **u více než 1 osoby z 10**), který se může projevit v krevních testech je:

- zvýšená hladina některých jaterních enzymů (*transamináz*), která může být známkou zánětu nebo poškození jater.

### **Častý nežádoucí účinek**

(může se vyskytnout **až u 1 osoby z 10**) je:

- křeče a bolesti svalů
- kožní vyrážka nebo „kopřivka“ kdekoli na těle.

**Častý nežádoucí účinek**, který se může projevit v krevních testech:

- zvýšená hladina enzymu tvořeného ve svalech (*kreatinfosfokináza*), která může být známkou poškození tělesné tkáně.

### **Jiné nežádoucí účinky**

Jiné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout u velmi malého počtu pacientů, ale přesná četnost není známá:

- rozpad svalové tkáně

- zhoršení jaterního onemocnění po ukončení užívání nebo v průběhu užívání přípravku Lamivudin Teva, pokud se virus hepatitidy B stane rezistentním (necitlivým) na přípravek Lamivudin Teva. Toto může u některých osob vést k úmrtí.
- laktátová acidóza (viz „*Další možné nežádoucí účinky léčby hepatitidy B*“ v dalším bodě)

Nežádoucí účinek, který se může projevit v krevních testech:

- snížený počet krevních buněk, které se uplatňují při srážení krve (*trombocytopenie*).

#### **Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků**

→ **Sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.** Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Další možné nežádoucí účinky léčby hepatitidy B**

Při léčbě hepatitidy B přípravkem Lamivudin Teva a podobnými přípravky (NRTI) může dojít k rozvoji dalších zdravotních potíží.

#### **Laktátová acidóza je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek**

U některých pacientů, kteří užívají přípravek Lamivudin Teva, nebo další podobné přípravky (NRTI), se může rozvinout onemocnění nazývané laktátová acidóza a zvětšení jater.

Laktátová acidóza je způsobena hromaděním kyseliny mléčné v těle. Je vzácná, ale pokud se objeví, je to obvykle v průběhu několika prvních měsíců léčby. Může být život ohrožující, protože může vést k selhání vnitřních orgánů.

Laktátová acidóza se s větší pravděpodobností objeví u osob, které mají onemocnění jater, nebo u obézních osob (s výraznou nadváhou), zejména u žen.

#### **Příznaky laktátové acidózy zahrnují:**

- **hluboké, zrychlené a obtížné dýchání**
- **ospalost**
- **pocit snížené citlivosti** nebo **slabosti** končetin
- **nevolnost** (pocit na zvracení) a **zvracení**
- **bolest břicha.**

V průběhu léčby bude lékař sledovat, zda se u Vás neobjevují známky laktátové acidózy. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z příznaků zmíněných výše, nebo pokud Vás některý z jiných příznaků znepokojuje:

→ **Navštivte co nejdříve svého lékaře.**

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Lamivudin Teva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu nebo krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek Lamivudin Teva neužívejte, jestliže si všimnete jakýchkoli změn ve vzhledu tablet.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Lamivudin Teva obsahuje**

- Léčivou látkou je lamivudinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou:  
jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát,  
potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, polysorbát 80, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

### **Jak přípravek Lamivudin Teva vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahovaná tableta oranžové barvy, podlouhlého bikonvexního tvaru, na jedné straně vyraženo označení „L 100“, druhá strana tablety je hladká.

Lamivudin Teva potahované tablety se dodávají v blistrovém balení obsahujícím 28, 30, 84 nebo 100 tablet nebo v HDPE lahvičkách obsahujících 60 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

### **Výrobce**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG UK  
Velká Británie

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/ Deutschland  
Tél: +49 731 402 02

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

Teva Eesti esindus  
UAB Sicor Biotech Eesti filial  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43(0)1 970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 (0) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>