

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Lamivudin Teva 100 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Narančasta, bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku kapsula, s utisnutom oznakom „L 100” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Lamivudin Teva je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s:

- kompenziranom bolešću jetre i dokazanom aktivnom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom jetre i/ili fibrozom. Početak liječenja lamivudinom treba razmotriti samo kad primjena alternativnog antivirusnog lijeka s višom genetskom barijerom nije dostupna ili prikladna (vidjeti dio 5.1).
- dekompenziranom bolešću jetre u kombinaciji s drugim lijekom bez križne rezistencije na lamivudin (vidjeti dio 4.2).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju lijekom Lamivudin Teva treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa B.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučena doza Lamivudina Teva je 100 mg jedanput na dan.

Kod bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre lamivudin se uvijek treba upotrijebiti u kombinaciji s drugim lijekom bez križne rezistencije na lamivudin kako bi se izbjegao rizik rezistencije na lamivudin i kako bi se postigla brza supresija virusa.

##### *Trajanje liječenja*

Optimalno trajanje liječenja nije poznato.

- U HBeAg pozitivnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, a bez ciroze, liječenje treba provoditi najmanje 6 - 12 mjeseci nakon potvrđene serokonverzije HBeAg (gubitak HBeAg i HBV DNK uz pojavu HBeAb), kako bi se ograničio rizik od relapsa virusa, odnosno do serokonverzije HBsAg ili do gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4). Nakon prekida liječenja redovno treba pratiti razine ALT i HBV DNK u serumu radi mogućeg kasnijeg relapsa virusa.

- U HBeAg negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B („divlji tip“ virusa), a bez ciroze, liječenje treba provoditi najmanje do serokonverzije HBs ili dokaza o gubitku djelotvornosti. Kod dugotrajnog se liječenja preporučuje redovna procjena kako bi se potvrdilo da je daljnja primjena odabrane terapije primjerena za bolesnika.
- U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom jetre i bolesnika s transplantiranom jetrom, ne preporučuje se prestanak liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ako se liječenje Lamivudinom Teva prekine, bolesnike treba periodički pratiti zbog moguće pojave rekurentnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### *Klinička rezistencija*

U HBeAg pozitivnih ili HBeAg negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, razvoj mutiranog virusa tipa YMDD (tirozin-metionin-aspartat-aspartat) može dovesti do smanjenog terapijskog odgovora na lamivudin, koji se očituje porastom HBV DNK i ALT u odnosu na prijašnje razine tijekom liječenja. Da bi se smanjio rizik od rezistencije u bolesnika koji lamivudin uzimaju kao monoterapiju, treba razmotriti prelazak na drugi lijek ili dodavanje drugog lijeka bez ukrižene rezistencije s lamivudinom, prema terapijskim smjernicama, ako vrijednosti serumskog HBV DNK ostanu detektabilne nakon 24 tjedna liječenja ili dulje od toga (vidjeti dio 5.1).

Za liječenje bolesnika koji su istodobno zaraženi i HIV-om te dobivaju ili planiraju dobivati terapiju koja uključuje lamivudin ili kombinaciju lamivudin-zidovudin, ne treba mijenjati dozu lamivudina propisanu za liječenje HIV-infekcije (obično 150 mg/dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima).

#### Posebne skupine

##### *Bolesnici s oštećenje funkcije bubrega*

Koncentracije lamivudina u serumu (AUC) povišene su u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega zbog smanjenog bubrežnog klirensa. Dozu stoga treba smanjiti u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/minuti. Lamivudin Teva nije prikladan za bolesnike koji trebaju uzimati doze manje od 100 mg.

Podaci o bolesnicima na intermitentnoj hemodijalizi (4 sata dijalize ili manje 2-3 puta na tjedan) ukazuju da nakon početnog smanjenja doze lamivudina radi klirensa kreatinina nije potrebno daljnje prilagođavanje doze za vrijeme dijalize.

##### *Bolesnici s oštećenje funkcije jetre*

Podaci za bolesnike s oštećenjem jetre, uključujući i one s terminalnim stadijem bolesti koji čekaju transplantaciju, pokazuju da poremećaj funkcije jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina. Temeljem tih podataka, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre osim ako ono nije udruženo s oštećenjem bubrega.

##### *Starije osobe*

U starijih bolesnika normalno starenje praćeno slabljenjem bubrežne funkcije nema klinički značajnog utjecaja na izloženost lamivudinu, osim u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lamivudin Teva u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Kroz usta.

Lamivudin Teva može se uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Egzacerbacije hepatitisa

###### *Egzacerbacije tijekom liječenja*

Spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte i karakteriziraju ih prolazno povišene razine ALT u serumu. Nakon započinjanja antivirusne terapije, serumske razine ALT mogu se povećavati u nekih bolesnika istodobno sa smanjenjem serumskih razina HBV DNK. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre taj porast serumskih razina ALT obično nije bio popraćen povišenim razinama bilirubina u serumu ili znakovima dekompenzacije jetre.

Pri dugotrajnoj terapiji otkrivene su subpopulacije HBV-a sa smanjenom osjetljivošću na lamivudin (YMDD tip virusa). U nekih bolesnika razvoj YMDD tipa virusa može izazvati egzacerbaciju hepatitisa što se prvenstveno otkriva porastom serumskih razina ALT i ponovnim pojavljivanjem HBV DNK (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s YMDD tipom virusa treba razmotriti prelazak na drugi lijek ili dodavanje drugog lijeka bez ukrižene rezistencije s lamivudinom prema terapijskim smjernicama (vidjeti dio 5.1).

###### *Egzacerbacije nakon prekida liječenja*

Akutna egzacerbacija hepatitisa zabilježena je u bolesnika koji su prekinuli terapiju hepatitisa B, a obično se otkriva temeljem porasta serumskih razina ALT i ponovnog pojavljivanja HBV DNK. U fazi III kontroliranih ispitivanja, u kojima su praćeni bolesnici bez aktivnog liječenja incidencija porasta razina ALT nakon liječenja (više nego trostruko od početne razine) bila je veća u bolesnika koji su bili liječeni lamivudinom (21%) nego u onih koji su bili dobivali placebo (8%). Međutim, udio bolesnika u kojih je porast razina ALT nakon liječenja bio udružen s porastom bilirubina bio je nizak i sličan u obje skupine u studiji (vidjeti Tablicu 3 u dijelu 5.1). U bolesnika liječenih lamivudinom, porast vrijednosti ALT najčešće je zabilježen u razdoblju između 8 i 12 tjedana nakon liječenja. Većina događaja je bila samoograničavajuća, međutim zabilježeni su i neki smrtni slučajevi. U slučaju prestanka liječenja lijekom Lamivudin Teva, bolesnike treba periodički podvrgavati i kliničkim pregledima i analizi jetrene funkcije (razine ALT i bilirubina u serumu) u razdoblju od najmanje četiri mjeseca, a nakon toga ukoliko je klinički indicirano.

###### *Egzacerbacije kod bolesnika s dekompenziranom cirozom*

Primateљи transplantiranih organa i bolesnici s dekompenziranom cirozom pod većim su rizikom od aktivne replikacije virusa. Zbog marginalne funkcije jetre u tih bolesnika, ponovni razvoj hepatitisa nakon prestanka liječenja lamivudinom ili gubitak djelotvornosti tijekom liječenja mogu inducirati tešku, pa i fatalnu dekompenzaciju. U tih bolesnika treba tijekom terapije pratiti kliničke, virološke i serološke parametre povezane s hepatitisom B, funkciju jetre i bubrega te protuvirusni odgovor (barem jednom mjesečno). Ako se iz bilo kojeg razloga liječenje prekine, te bolesnike treba pratiti tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Laboratorijski parametri koje treba pratiti uključuju (najmanje) ALT u serumu, bilirubin, albumin, ureju, kreatinin te virološki status: HBV antigen/antitijela i, kad je moguće, serumske koncentracije HBV DNK. Bolesnike koji razviju znakove insuficijencije jetre tijekom ili nakon liječenja treba, po potrebi, pratiti češće.

Nema dostatnih podataka o prednostima ponovnog uvođenja terapije lamivudinom u bolesnika kod kojih se nakon liječenja pojave dokazi o rekurentnom hepatitisu.

##### Disfunkcija mitohondrija

Pokazalo se da analozi nukleozida i nukleotida uzrokuju različiti stupanj mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Zabilježena je poremećena funkcija mitohondrija u novorođenčadi koja su bila izložena analozima nukleozida *in utero* i/ili po rođenju. Najčešće prijavljene nuspojave su hematološki

poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (povišena razina lipaza). Zabilježeni su i neki neurološki poremećaji koji su nastupili kasnije (hipertonus, konvulzije, abnormalnosti ponašanja). Neurološki poremećaji mogu biti prolazni ili trajni. Svako dijete koje je *in utero* bilo izloženo analozima nukleozida i nukleotida treba pratiti laboratorijskim pretragama i klinički, a u slučaju relevantnih znakova ili simptoma treba pomno ispitati mogućnost disfunkcije mitohondrija.

#### Pedijatrijska populacija

Lamivudin je primjenjivan u djece (u dobi od 2 godine i više) i adolescenata s kompenziranom kroničnim hepatitisom B. Međutim zbog ograničenih podataka zasad se ne preporučuje primjena lamivudina u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Hepatitis delta ili hepatitis C

Djelotvornost lamivudina u bolesnika koji su ujedno zaraženi hepatitisom delta ili hepatitisom C nije ustanovljena i preporučuje se oprez.

#### Imunosupresivni lijekovi

Ograničeni su podaci o uporabi lamivudina u HBeAg negativnih („divlji tip“ virusa) bolesnika i u bolesnika koji se istodobno liječe imunosupresivnim lijekovima, uključujući i kemoterapiju karcinoma. Lamivudin treba oprezno primjenjivati u tih bolesnika.

#### Praćenje

Tijekom liječenja Lamivudinom Teva bolesnike treba redovno pratiti. Serumske razine ALT i HBV DNK treba kontrolirati svaka 3 mjeseca, a u HBeAg pozitivnih bolesnika HBeAg treba odrediti svakih 6 mjeseci.

#### Istovremena zaraza HIV-om

Za liječenje bolesnika koji su istodobno zaraženi i HIV-om te dobivaju ili planiraju dobiti terapiju koja uključuje lamivudin ili kombinaciju lamivudin-zidovudin, ne treba mijenjati dozu lamivudina propisanu za liječenje HIV-infekcije (obično 150 mg/dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima). U bolesnika zaraženih HIV-om kojima nije potrebna antiretrovirusna terapija, postoji rizik od mutacije HIV-a pri monoterapiji lamivudinom za liječenje kroničnog hepatitisa B.

#### Prijenos hepatitisa B

Nema dostupnih podataka o prijenosu HVB-a s majke na dijete u trudnica koje su liječene lamivudinom. Treba slijediti standardne preporuke za imunizaciju dojenčadi protiv hepatitisa B.

Bolesnike treba upozoriti da nije dokazano da liječenje lamivudinom smanjuje rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe te da i dalje moraju primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

#### Interakcije s drugim lijekovima

Lamivudin Teva ne smije se uzimati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili lijekovima koji sadrže emtricitabin.

Ne preporučuje se istovremeno uzimanje lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćna tvar

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Vjerojatnost metaboličkih interakcija je mala zbog ograničenog metabolizma i vezanja na bjelančevine u plazmi te gotovo potpunog izlučivanja nepromijenjenog lijeka putem bubrega.

Lamivudin se pretežno izlučuje aktivnom organskom kationskom sekrecijom. Treba razmotriti mogućnost interakcije s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima, osobito ako je njihov glavni put izlučivanja aktivna bubrežna sekrecija putem organskog kationskog transportnog sustava, kao što je slučaj s trimetoprimom. Drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično izlučuju tim mehanizmom i ne stupaju u interakcije s lamivudinom.

Mala je vjerojatnost da bi lijekovi koji se pretežno izlučuju aktivnim organskim anionskim putem ili glomerularnom filtracijom stupali u klinički značajne interakcije s lamivudinom. Primjena trimetoprim/sufametoksazola 160 mg/800 mg povećala je izloženost lamivudinu za oko 40%. Lamivudin ne utječe na farmakokinetiku trimetoprima ili sulfametoksazola. Međutim, osim u slučaju oštećenja bubrega, nije potrebno prilagođavati dozu lamivudina.

Uočen je blagi porast  $C_{max}$  (28 %) zidovudina pri istovremenoj primjeni s lamivudinom, međutim ukupna izloženost (AUC) nije bila značajno promijenjena. Zidovudin ne utječe na farmakokinetiku lamivudina (vidjeti dio 5.2).

Lamivudin ne ulazi u farmakokinetičke interakcije s alfa-interferonom prilikom istovremene primjene ta dva lijeka. Nisu opažene klinički značajne interakcije u bolesnika koji su istodobno s lamivudinom uzimali neki od uobičajenih immunosupresivnih lijekova (npr. ciklosporin A). Međutim nisu provedena formalna ispitivanja interakcija.

#### *Emtricitabin*

Lamivudin Teva se, zbog sličnosti, ne smije primjenjivati istodobno s drugim citidinskim analogima, poput emtricitabina. Osim toga, Lamivudin Teva se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin (vidjeti dio 4.4).

#### *Kladribin*

*In vitro* lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju.

Neki klinički nalazi također podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.4).

#### *Sorbitol*

Istodobna primjena otopine sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednom dozom od 300 mg (dnevna doza za odrasle osobe s HIV-om) oralne otopine lamivudina rezultirala je o dozi ovisnim smanjenjem od 14%, 32% i 36% u izloženosti lamivudinu ( $AUC_{\infty}$ ) i 28%, 52% i 55% u  $C_{max}$  lamivudina kod odraslih osoba. Kada je moguće, izbjegavajte kroničnu istodobnu primjenu lijeka Lamivudin Teva s lijekovima koji sadrže sorbitol ili druge poliole osmotskog djelovanja ili monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje opterećenja virusom HBV-a kada se kronična istodobna primjena ne može izbjeći.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja lamivudina na životinjama ukazala su na porast rane embrionalne smrtnosti u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da lamivudin prolazi kroz placentu u ljudi.

Podaci iz registra trudnoća žena koje koriste antiretrovirusnu terapiju (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) u kojem je zabilježeno više od 1000 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće i više od 1000 ishoda nakon izloženosti u drugom i trećem tromjesečju u trudnica ne ukazuju na malformacijski i fetoneonatalni učinak. Manje od 1% ovih žena bilo je liječeno zbog HBV-a, dok je

većina bila liječena zbog HIV-a višim dozama te s drugim popratnim lijekovima. Lamivudin Teva se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Za bolesnice koje su ostale trudne tijekom liječenja lamivudinom, mora se uzeti u obzir mogućnost rekurentne pojave hepatitisa u slučaju prekida liječenja lamivudinom.

#### Dojenje

Temeljem analize više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV-a, serumske koncentracije lamivudina u djece dojene od majki liječenih zbog HIV-a vrlo su niske (manje do 4% serumskih koncentracija kod majke) i progresivno padaju do nemjerljivih razina kad dojenčad dosegne 24 tjedna starosti. Ukupna količina lamivudina koju dojenče dobije putem majčinog mlijeka vrlo je niska i vjerojatno će dovesti do izloženosti lijeku sa suboptimalnim antivirusnim učincima. Hepatitis B kod majke nije kontraindikacija za dojenje ako je prilikom rođenja provedena primjerena prevencija hepatitisa B kod novorođenčeta i nema dokaza da niska koncentracija lamivudina u humanom mlijeku dovodi do nuspojava u dojenčeta. Stoga dojenje treba razmotriti u dojilja liječenih lamivudinom zbog HBV-a, pritom uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete i prednosti terapije za majku. U slučaju prijenosa HBV-a s majke na dijete unatoč primjerenoj profilaksi, treba razmotriti prekid dojenja kako bi se smanjio rizik pojave varijanti virusa rezistentnih na lamivudin u dojenčeta.

#### Plodnost

Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

#### Mitohondrijska disfunkcija

Analozi nukleozida i nukleotida su u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazali sposobnost uzrokovanja različitih stupnjeva mitohondrijskih oštećenja. Također postoje izvješća o mitohondrijskoj disfunkciji u djece izložene nukleozidnim analogima *in utero* i/ili post-natalno (vidjeti dio 4.4).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnicima treba reći da su tijekom liječenja lamivudinom prijavljeni malaksalost i umor. Prilikom razmatranja bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava lamivudina.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Incidencija nuspojava i poremećaja laboratorijskih vrijednosti (s izuzetkom povišenih razina ALT i CK, vidjeti daljnji tekst) bila je podjednaka u bolesnika liječenih lamivudinom i onih koji su dobivali placebo. Najčešće zabilježene nuspojave bile su opća slabost i umor, infekcije dišnih puteva, nelagoda u predjelu grla i krajnika, glavobolja, bol i nelagoda u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene po organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Kategorije učestalosti su dodijeljene samo nuspojavama za koje se smatra da su bar moguće uzročno povezane s lamivudinom. Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kategorije učestalosti dodijeljene nuspojavama uglavnom se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovao ukupno 1171 bolesnik s kroničnim hepatitisom B na terapiji lamivudinom u dozi od 100mg.

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Nepoznato	Trombocitopenija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	

Vrlo rijetko	Laktacidoza
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko	Angioedem
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Vrlo često	Povišene razine ALT (vidjeti dio 4.4)
Egzacerbacije hepatitisa, koje se prvenstveno otkrivaju temeljem porasta razine ALT u serumu, zabilježene su tijekom liječenja, kao i nakon prestanka liječenja lamivudinom. Većina slučajeva bila je prolaznog karaktera no vrlo rijetko su zabilježeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4).	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Osip, svrbež
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često	Povišene razine CK
Često	Mišićni poremećaji, uključujući mialgiju i grčeve*
Nepoznato	Rabdomioliza

\* U ispitivanjima faze III učestalost zabilježena u skupini liječenoj lamivudinom bila je veća od one u skupini koja je dobivala placebo

#### Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničenih podataka u djece u dobi od 2 do 17 godina nisu identificirani novi sigurnosni signali u usporedbi s odraslima.

#### Druge posebne populacije

U bolesnika zaraženih HIV-om, zabilježeni su slučajevi pankreatitisa i periferne neuropatije (ili parestezije). U bolesnika s kroničnim hepatitisom B nisu zabilježene razlike u incidenciji tih događaja između bolesnika liječenih lamivudinom i onih koji su dobivali placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja lamivudinom nisu zabilježeni specifični znakovi ili simptomi, osim onih navedenih u popisu nuspojava.

U slučaju predoziranja potrebno je pratiti bolesnika i primjenjivati standardne suportivne mjere. Budući da se lamivudin može odstraniti dijalizom, pri liječenju predoziranja može se koristiti kontinuirana hemodijaliza, iako nisu provedena ispitivanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina – Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori nukleozidne i nukleotidne reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF05.

#### Mehanizam djelovanja

Lamivudin je antivirusni lijek koji djeluje protiv virusa hepatitisa B u svim ispitivanim staničnim linijama i pokusno zaraženim životinjama.

Lamivudin se metabolizira i u zaraženim i u nezaraženim stanicama u trifosfatni derivat koji je aktivni oblik osnovnog spoja. Intracelularni poluvijek trifosfata u hepatocitima iznosi 17-19 sati *in vitro*. Lamivudin-trifosfat djeluje kao supstrat virusne polimeraze HBV.

Stvaranje nove virusne DNK blokirano je inkorporacijom lamivudin-trifosfata u lanac i posljedičnim prekidanjem lanca.

Lamivudin-trifosfat ne interferira s normalnim staničnim metabolizmom deoksinukleotida. Slab je inhibitor alfa i beta DNK polimeraza u sisavaca. Nadalje, lamivudin-trifosfat ima mali učinak na sadržaj DNK u stanicama sisavaca.

U ispitivanjima potencijalnog djelovanja lijeka na mitohondrijsku strukturu te sadržaj i funkciju DNK, lamivudin nije pokazao veći toksični učinak. On ima vrlo slab potencijal smanjenja sadržaja mitohondrijske DNK, ne inkorporira se trajno u mitohondrijsku DNK i ne inhibira njezinu gama polimerazu.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

*Iskustvo u bolesnika s HBeAg pozitivnim kroničnim hepatitisom B i kompenziranim oboljenjem jetre*  
U kontroliranim ispitivanjima jednogodišnja terapija lamivudinom značajno je smanjila replikaciju HBV DNK [34-57 % bolesnika bilo je ispod granice detekcije laboratorijskog testa (Abbott Genostics hibridizacijski test u otopini, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizirala razinu ALT (40-72% bolesnika), potakla serokonverziju HBeAg (nestanak HBeAg i pojavu HBeAb protutijela uz gubitak HBV DNK [uobičajenim testovima], 16-18 % bolesnika), poboljšala histološke nalaze (u 38-52 % bolesnika Knodellov histološki indeks aktivnosti [HAI] smanjio se za  $\geq 2$  boda) i usporila progresiju fibroze (u 3-17% bolesnika) te progresiju u cirozu.

Nastavak liječenja lamivudinom tijekom daljnje 2 godine u bolesnika u kojih nije došlo do serokonverzije HBeAg u inicijalnim jednogodišnjim kontroliranim ispitivanjima doveo je do daljnje premoštavajuće fibroze. U 41/82 (50 %) bolesnika s YMDD tipom virusa kao i u 40/56 (71%) bolesnika bez YMDD tipa virusa zabilježeno je poboljšanje upale jetre. Poboljšanje fibroze nastupilo je u 19/30 (63 %) bolesnika bez YMDD tipa virusa i 22/44 (50 %) bolesnika s YMDD tipom virusa. U 5% (3/56) bolesnika bez YMDD tipa virusa i 13% (11/82) bolesnika s YMDD tipom virusa nastupilo je pogoršanje upale jetre u odnosu na stanje prije liječenja.

Progresija u cirozu zabilježena je u 4/68 (6 %) bolesnika s YMDD tipom virusa, dok se to nije dogodilo niti u jednog bolesnika bez YMDD tipa virusa.

U produljenom ispitivanju u azijskih bolesnika (NUCB3018) stopa serokonverzije HBeAg nakon 5 godina liječenja iznosila je 48% (28/58), a stopa normalizacije ALT 47 % (15/32). Serokonverzija HBeAg bila je povećana u bolesnika s povišenim razinama ALT; do serokonverzije je došlo u 77 % (20/26) bolesnika koji su prije liječenja imali razine ALT >2 x veće od gornje granice normale. Nakon 5 godina u svih bolesnika razine HBV DNK bile su nemjerljive ili niže nego prije početka liječenja.

Ostali rezultati ispitivanja navedeni su u Tablici 1. prema statusu YMDD tipa virusa.

**Tablica 1.: Rezultati djelotvornosti nakon 5 godina prema statusu YMDD tipa virusa (azijska studija) NUCB3018**

<i>Status YMDD mutacije HBV</i>	<b>Ispitanici % (broj)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Bez-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Serokonverzija HBeAg</u></b>		
- svi bolesnici	38 (15/40)	72 (13/18)
- početni ALT $\leq 1 \times$ GGN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- početni ALT > 2 x GGN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Nemjerljiva HBV DNK</u></b>		

- početne vrijednosti <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. tjedan <sup>4</sup>		
negativne	8 (2/25)	0
pozitivne < početnih	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivne > početnih	0	0
<b><u>Normalizacija ALT</u></b>		
- početne vrijednosti		
normalne	28 (11/40)	33 (6/18)
više od normalnih	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. tjedan		
normalne	46 (13/28)	50 (2/4)
više od normalnih < početnih	21 (6/28)	0
više od normalnih > početnih	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Bolesnici s YMDD tipom virusa definirani su kao oni koji su imali  $\geq 5$  % YMDD tip virusa na barem jednom od godišnjih mjerenja tijekom petogodišnjeg razdoblja. Bolesnici bez YMDD tipa virusa definirani su kao oni koji su imali > 95% divlji tip HBV-a na svakom godišnjem mjerenju tijekom petogodišnjeg razdoblja

2 gornja granica normale

3 Abbott Genostics hibridizacijski test u otopini (LLOD < 1,6 pg/ml)

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

Usporedni podaci prema YMDD statusu bili su dostupni i za histološka ispitivanja, ali samo do tri godine liječenja. U 18/39 (46 %) bolesnika s YMDD tipom virusa zabilježeno je poboljšanje nekroinflamatorne aktivnosti, a u 9/39 (23 %) je zabilježeno pogoršanje. Kod bolesnika bez tog tipa virusa, u 20/27 (74%) zabilježeno je poboljšanje nekroinflamatorne aktivnosti, a pogoršanje u 2/27 (7%).

Nakon serokonverzije HBeAg, serološki odgovor i klinička remisija općenito traju i nakon prestanka uzimanja lamivudina. Međutim može doći do ponovnog nastupa bolesti nakon serokonverzije. U dugotrajnoj studiji praćenja bolesnika koji su nakon serokonverzije prekinuli liječenje lamivudinom, u 39% ispitanika došlo je do kasnog virološkog relapsa. Stoga nakon serokonverzije HBeAg bolesnike treba periodički pratiti kako bi se utvrdilo je li održan serološki i klinički odgovor. U bolesnika u kojih se ne održi serološki odgovor, treba razmotriti ponovno uvođenje lamivudina ili nekog drugog protuvirusnog lijeka u cilju ponovnog uspostavljanja kliničke kontrole HBV-a.

U bolesnika praćenih do 16 tjedana nakon prestanka jednogodišnjeg liječenja porast razina ALT nakon liječenja češće je zabilježen u bolesnika koji su dobivali lamivudin nego u onih koji su dobivali placebo. Usporedba porasta razina ALT nakon liječenja između 52. i 68. tjedna, u bolesnika koji su prestali uzimati lamivudin u 52. tjednu i bolesnika iz istih ispitivanja koji su dobivali placebo tijekom razdoblja liječenja prikazana je u Tablici 2. Udio bolesnika u kojih je zabilježen porast razina ALT nakon liječenja uz istodobni porast razina bilirubina, bio je malen i sličan u obje skupine bolesnika (lamivudin ili placebo).

**Tablica 2.: Porast razina ALT nakon liječenja u 2 placebo-kontrolirana ispitivanja u odraslih**

Abnormalne vrijednosti	Bolesnici s porastom ALT/ bolesnici koji su promatrani*	
	Lamivudin	Placebo
ALT $\geq 2$ x početne vrijednosti	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq 3$ x početne vrijednosti †	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)

ALT $\geq$ 2 x početne vrijednosti i apsolutni ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 x početne vrijednosti; i bilirubin >2 x GGN i $\geq$ 2 x početne vrijednosti	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Svaki bolesnik može ući u jednu ili više kategorija.

† Usporedivo sa 3. stupnjem toksičnosti prema izmijenjenim kriterijima WHO-a. GGN = gornja granica normale.

#### *Iskustvo u HBeAg negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B*

Početni podaci pokazuju da je djelotvornost lamivudina u HBeAg negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B slična onoj u HBeAg pozitivnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, sa supresijom HBV DNK ispod granice detekcije u 71 % bolesnika, normalizacijom ALT u 67% bolesnika te poboljšanjem HAI rezultata u 38% bolesnika nakon godinu dana liječenja. Nakon prekida liječenja lamivudinom, u većine bolesnika (70%) je ponovo nastupila replikacija virusa. Dostupni su podaci iz ispitivanja produljenog liječenja HBeAg negativnih bolesnika (NUCAB3017) liječenih lamivudinom. Nakon dvije godine liječenja u toj studiji u 30/69 (43%) bolesnika normalizirane su razine ALT, u 32/68 (47%) razina HBV DNK je bila nemjerljiva, a u 18/49 (37%) bolesnika zabilježeno je i poboljšanje nekroinflatarnog rezultata. U 14/22 (64%) bolesnika koji nisu imali YMDD tip virusa zabilježeno je poboljšanje nekroinflatarnog rezultata, dok se u 1/22 (5%) bolesnika stanje pogoršalo u odnosu na ono prije liječenja. Od bolesnika s YMDD tipom virusa, 4/26 (15%) je imalo poboljšanje nekroinflatarnog rezultata, dok se u 8/26 (31%) bolesnika stanje pogoršalo u odnosu na ono prije liječenja. Niti u jednog bolesnika iz obje skupine bolest nije napredovala u cirozu.

#### *Učestalost pojavljivanja YMDD tipa virusa i utjecaj na odgovor na liječenje*

Monoterapija lamivudinom dovodi do selekcije YMDD tipa virusa u oko 24% bolesnika nakon godinu dana liječenja, te se povećava na 69% nakon 5 godina liječenja. Razvoj YMDD tipa virusa povezan je sa smanjenim terapijskim odgovorom u nekih bolesnika, što se dokazuje povećanim razinama HBV DNK i ALT u odnosu na vrijednosti prije liječenja, progresijom znakova i simptoma hepatitisa i/ili pogoršanjem nalaza nekroze i upale jetre. S obzirom na rizik od YMDD mutiranog virusa HBV, održavanje monoterapije lamivudinom nije primjereno u bolesnika s detektabilnim HBV DNK u serumu nakon 24 tjedna liječenja ili dulje od toga (vidjeti dio 4.4).

U dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s kroničnim hepatitisom B s YMDD mutiranim HBV-om i kompenziranom bolešću jetre (NUC20904) koji su imali smanjeni virološki i biokemijski odgovor na lamivudin (n=95), dodavanje adefovir dipivoksila u dozi od 10 mg jedanput na dan postojećoj dozi lamivudina od 100 mg tijekom 52 tjedna dovelo je do medijana smanjenja HBV DNK-a od 4,6 log<sub>10</sub> kopija/ml u usporedbi s medijanom povećanja od 0,3 log<sub>10</sub> kopija/ml u bolesnika koji su primali samo lamivudin. Normalizacija razina ALT-a nastupila je u 31% (14/45) bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju u odnosu na 6% (3/47) bolesnika koji su primali samo lamivudin. Viralna supresija je održavana (na temelju studije NUC20917) kombiniranom terapijom tijekom druge godine terapije do 104. tjedna te se bolesnicima i virološki i biokemijski odgovor nastavio poboljšavati.

U retrospektivnom ispitivanju čiji je cilj bio odrediti čimbenike povezane s replikacijom HBV DNK, 159 azijskih HBeAg pozitivnih bolesnika bilo je liječeno lamivudinom i praćeno u srednjem razdoblju od gotovo 30 mjeseci. Mogućnost razvoja YMDD tipa virusa iznosila je 60% u bolesnika čije su razine HBV DNK bile više od 200 kopija/ml nakon 6 mjeseci (24 tjedna) liječenja lamivudinom, u odnosu na 8% u onih čije su razine HBV DNK bile manje od 200 kopija/ml nakon 24 tjedna liječenja lamivudinom. Rizik od razvoja YMDD tipa virusa bio je 63% prema 13% s ne uključujući bolesnike s razinama od 1000 kopija/ml (NUCB3009 i NUCB3018).

#### *Iskustvo u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre*

Placebo-kontrolirana ispitivanja ne smatraju se primjerenima za bolesnike s dekompenziranom bolešću jetre te nisu ni provedena. U nekontroliranim ispitivanjima u kojima je lamivudin primijenjen prije i tijekom transplantacije, zabilježena je učinkovita supresija HBV DNK i normalizacija ALT. Kad se

liječenje lamivudinom nastavilo i nakon transplantacije, došlo je do smanjenja reinfekcije transplantata HBV-om, povećanog gubitka HBsAg, a stopa jednogodišnjeg preživljavanja iznosila je 76-100 %.

Kako se i očekivalo zbog istodobne imunosupresije, stopa pojave YMDD tipa virusa nakon 52 tjedna bila je veća u bolesnika s transplantiranom jetrom (36%-64%) nego u imunokompetentnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B (14%-32%).

U otvoreni dio ispitivanja NUC20904 uključeno je 40 bolesnika (HbeAg negativnih ili HbeAg pozitivnih) koji su imali dekompenziranu bolest jetre ili rekurentni HBV nakon transplantacije jetre i YMDD-mutirani HBV. Dodavanje adefovir dipivoksila u dozi od 10 mg jedanput na dan postojećoj dozi lamivudina od 100 mg tijekom 52 tjedna dovelo je do medijana smanjenja HBV DNK-a od  $4,6 \log_{10}$  kopija/ml. Nakon godinu dana liječenja ustanovljeno je i poboljšanje funkcije jetre. Ovaj stupanj viralne supresije je održan (slijedom studije NUC20917) s kombiniranom terapijom tijekom druge godine terapije do 104 tjedna te se kod većine bolesnika poboljšala razina markera jetrene funkcije, kao i nastavak ostvarivanja kliničke dobrobiti.

*Iskustvo u bolesnika s kroničnim hepatitisom B i uznapredovanom fibrozom ili cirozom:*

U placebo-kontroliranom ispitivanju u 651 bolesnika s klinički kompenziranim kroničnim hepatitisom B i histološki potvrđenom fibrozom ili cirozom, liječenje lamivudinom (prosječno tijekom 32 mjeseca) značajno je smanjilo stopu ukupne progresije bolesti (34/436, tj. 7,8% za lamivudin u odnosu na 38/215, tj. 17,7% za placebo,  $p=0,001$ ), što se očitovalo značajnim smanjenjem broja bolesnika s povećanim Child-Pugh indeksom (15/436, tj. 3,4% prema 19/215, tj. 8,8%,  $p=0,023$ ) ili onih koji su razvili hepatocelularni karcinom (17/436, tj. 3,9% prema 16/215, tj. 7,4%,  $p=0,047$ ). Stopa ukupne progresije bolesti u skupini koja je dobivala lamivudin bila je viša u bolesnika s detektibilnim YMDD tipom virusa HBV DNK (23/209, 11%) u odnosu na bolesnike bez detektibilnog YMDD tipa virusa (11/221, 5%). Ipak, progresija bolesti u bolesnika s YMDD tipom virusa liječenih lamivudinom bila je niža nego u skupini koja je dobivala placebo (23/209, 11%, odnosno 38/214, 18%). Serokonverzija HBeAg potvrđena je u 47% (118/252) bolesnika liječenih lamivudinom, a 93% (320/345) bolesnika liječenih lamivudinom postalo je tijekom ispitivanja HBV DNK negativno (VERSANT [verzija 1], bDNA test, LLOD < 0.7 MEq/ml).

*Iskustvo u djece i adolescenata:*

Lamivudin je primjenjivan u djece i adolescenata s kompenziranim kroničnim hepatitisom B u placebo-kontroliranom ispitivanju u koje je bilo uključeno 286 bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Populacija je uglavnom bila sastavljena od djece s blagim kliničkim simptomima hepatitisa B. Djeca od 2 do 11 godina dobivala su dozu od 3 mg/kg jedanput na dan (do maksimalno 100 mg na dan), dok su adolescenti u dobi od 12 godina i više dobivali dozu od 100 mg jedanput na dan. Ovu dozu treba još dodatno potvrditi. Razlika u stopama serokonverzije (gubitak HBeAg i HBV DNK uz detekciju HBeAb) između placeba i lamivudina u ovoj populaciji nije bila statistički značajna (stope su nakon godinu dana iznosile 13% (12/95) za placebo, a 22% (42/191) za lamivudin;  $p=0,057$ ). Incidencija YMDD tipa virusa bila je slična onoj u odraslih i kretala se od 19% u 52. tjednu do 45% u bolesnika koji su kontinuirano liječeni tijekom 24 mjeseca.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lamivudin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih normalno je između 80 i 85%. Nakon oralne primjene, srednje vrijeme ( $t_{max}$ ) do postizanja maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) je oko jedan sat. Pri terapijskim dozama, npr. 100 mg jednom na dan,  $C_{max}$  se kreće u vrijednostima od 1,1 do 1,5  $\mu\text{g/ml}$  dok su najniže koncentracije lijeka 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Istovremena primjena lamivudina s hranom odgađa  $t_{max}$  i smanjuje  $C_{max}$  (smanjuje se do 47%). Međutim hrana ne utječe na apsorbiranu količinu lamivudina (na temelju AUC) te se lamivudin može uzimati neovisno o obroku.

## Distribucija

U ispitivanjima je dokazano da je kod intravenske primjene srednji volumen distribucije 1,3 l/kg. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar terapijskih doza i nisko vezanje na proteine plazme (albumini).

Ograničeni podaci pokazuju da lamivudin prodire u središnji živčani sustav i ulazi u cerebrospinalnu tekućinu. Srednji omjer koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2 - 4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 0,12.

## Biotransformacija

Lamivudin se pretežno izlučuje renalnim izlučivanjem nepromijenjenog lijeka. Vjerojatnost metaboličke interakcije s drugim lijekovima je mala budući da se lamivudin malim dijelom metabolizira u jetri (5-10 %) i slabo veže na proteine plazme.

## Eliminacija

Srednji sistemski klirens lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Poluvrijeme eliminacije iznosi 18 do 19 sati. Većina lijeka izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom (organski kationski transportni sustav). Bubrežnim klirensom izlučuje se oko 70% lamivudina.

## Posebne skupine bolesnika

Ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem bubrega pokazuju da poremećaj u funkciji bubrega utječe na ieliminaciju lamivudina. Potrebno je smanjiti dozu u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre ne utječe na farmakokinetiku lamivudina. Ograničeni podaci o bolesnicima kojima je transplantirana jetra pokazuju da oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina ako nije udruženo s oštećenjem bubrega.

Farmakokinetički profil lamivudina u starijih bolesnika pokazuje da smanjenje funkcije bubrega uslijed normalnog procesa starenja nema klinički značajnog utjecaja na izloženost lamivudinu, osim u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U toksikološkim studijama na životinjama lamivudin primijenjen u visokim dozama nije uzrokovao toksičnost niti jednog organa. Pri najvišim dozama primijećen je manji učinak na pokazatelje funkcije jetre i bubrega, uz povremeno smanjenje težine jetre. Zabilježeni klinički značajni učinci bili su smanjenje broja eritrocita i neutrofila. Ti su učinci bili rijetki u kliničkim ispitivanjima.

Lamivudin se u bakterijskim testovima nije pokazao mutagenim, ali kao i mnogi drugi analozi nukleozida pokazao je aktivnost u citogenetskim testovima *in vitro* i testu limfoma miševa. U *in vivo* ispitivanjima u dozama koje dovode do koncentracija u plazmi koje su 60 -70 puta više nego predviđene kliničke koncentracije lamivudin nije pokazao genotoksičnost. Budući da se mutageni učinak *in vitro* ne može potvrditi *in vivo* testovima, zaključeno je da lamivudin ne bi trebao predstavljati genotoksičnu opasnost za bolesnika.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu dala dokaze o teratogenosti ili utjecaju na fertilitet mužjaka ili ženki. Lamivudin inducira ranu smrt embrija ako se daje gravidnim ženkama kunića u razinama izloženosti koje su slične onima u ljudi, ali ne i kod ženki štakora čak niti kod vrlo visoke sistemske izloženosti.

Rezultati dugoročnih studija kancerogenosti u miševa i štakora nisu pokazali da lamivudin ima kancerogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat (vrste A)  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

hipromeloza 3cP  
hipromeloza 6cP  
titanijev dioksid  
makrogol 400  
polisorbat 80  
željezov oksid, žuti  
željezov oksid, crveni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri:

Bijeli neprozirni PVC/PVdC – aluminijski blisteri  
Pakiranja sa 28, 30, 84 ili 100 filmom obloženih tableta

Spremnici:

Bijeli neprozirni spremnici od polietilena visoke gustoće za tablete, s bijelim neprozirnim polietilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom folijom.  
Veličina pakiranja sa 60 filmom obloženih tableta.

Bijeli neprozirni spremnici od polietilena visoke gustoće za tablete, s bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja i zaštitnom folijom.  
Veličina pakiranja sa 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/566/001– 28 tableta  
EU/1/09/566/002 – 30 tableta  
EU/1/09/566/003 – 84 tablete  
EU/1/09/566/004 – 100 tableta  
EU/1/09/566/005 – 60 tableta (boca)  
EU/1/09/566/006 – 60 tableta (boca sa zatvaračem s evidencijom otvaranja)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23.listopada 2009  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. rujna 2014

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lamivudin Teva 100 mg filmom obložene tablete  
lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Blisteri:

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lamivudin Teva 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Unutarnje pakiranje (blister)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lamivudin Teva 100 mg filmom obložene tablete  
lamivudin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

TEVA B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**Spremnik za tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lamivudin Teva 100 mg filmom obložene tablete  
lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Spremnik za tablete:  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vanjsko pakiranje (kutija):  
Lamivudin Teva 100 mg

Unutarnje pakiranje (naljepnica boce):  
**U slučaju da se ne koristi vanjsko pakiranje**  
Lamivudin Teva 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Vanjsko pakiranje (kutija):  
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

Unutarnje pakiranje (naljepnica boce):  
**U slučaju da se ne koristi vanjsko pakiranje**  
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Vanjsko pakiranje (kutija):  
PC  
SN  
NN

Unutarnje pakiranje (naljepnica boce):

**U slučaju da se ne koristi vanjsko pakiranje**

<PC

SN

NN>

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lamivudin Teva 100 mg filmom obložene tablete lamivudin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lamivudin Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lamivudin Teva
3. Kako uzimati Lamivudin Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lamivudin Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lamivudin Teva i za što se koristi

Djelatna tvar u Lamivudinu Teva je lamivudin.

#### Lamivudin Teva se koristi u liječenju dugotrajne (kronične) infekcije hepatitisom B u odraslih bolesnika.

Lamivudin Teva je antivirusni lijek koji potiskuje virus hepatitisa B i pripada skupini lijekova koji se nazivaju *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Hepatitis B je virus koji zahvaća jetru, uzrokuje dugotrajnu (kroničnu) infekciju i može dovesti do njenog oštećenja. Lamivudin Teva se može primjenjivati u ljudi čija je jetra oštećena, ali još uvijek normalno funkcionira (kompenzirana bolest jetre) te u kombinaciji s drugim lijekovima u ljudi kojima je jetra oštećena i ne funkcionira normalno (dekompenzirana bolest jetre).

Liječenje Lamivudinom Teva može smanjiti količinu virusa hepatitisa B u tijelu. To bi trebalo dovesti do smanjenja oštećenja jetre i poboljšanja njene funkcije. Ne reagiraju svi jednako na liječenje lijekom Lamivudin Teva. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja redovitim krvnim pretragama.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lamivudin Teva

##### Nemojte uzimati Lamivudin Teva

- ako ste **alergični** na lamivudin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6.*).  
➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se ovo odnosi na Vas.

##### Upozorenja i mjere opreza

Rizik od pojave ozbiljnih nuspojava povećan je u nekih ljudi koji uzimaju Lamivudin Teva ili neki drugi sličan lijek. Morate biti svjesni da je rizik povećan:

- ako ste nekad imali drugi tip bolesti jetre, na primjer hepatitis C
- ako ste izrazito pretili (posebno ako ste žena)

- ➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se nešto od toga odnosi na Vas.** Možda ćete trebati dodatne preglede, uključujući i krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. **Pogledajte dio 4.** za dodatne informacije o rizicima.

**Nemojte prestati uzimati Lamivudin Teva** bez savjeta liječnika jer postoji rizik od pogoršanja hepatitisa. Kad prestanete uzimati Lamivudin Teva, liječnik će pratiti Vaše stanje još najmanje četiri mjeseca kako bi uočio eventualne probleme. To znači da će uzimati uzorke krvi radi provjere jetrenih enzima, čije abnormalne vrijednosti upućuju na oštećenje jetre. Pogledajte dio 3. za dodatne informacije o tome kako uzimati Lamivudin Teva.

### **Zaštitite druge ljude**

Infekcija hepatitisa B širi se spolnim odnosom s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). Lamivudin Teva neće spriječiti da infekciju hepatitisa B prenesete na druge ljude. Da biste zaštitili druge ljude od zaraze hepatitisa B:

- **Rabite prezervativ** prilikom oralnog ili penetracijskog spolnog odnosa.
- **Spriječite rizik od zaraze putem krvi** — primjerice, nemojte razmjenjivati injekcijske igle

### **Drugi lijekovi i Lamivudin Teva**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i biljne lijekove ili lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Ne zaboravite liječniku ili ljekarniku reći ako počnete uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Lamivudin Teva.

### **Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno s lijekom Lamivudin Teva:**

- lijekovi (obično tekućine) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
  - drugi lijekovi koji sadrže lamivudin, koji se primjenjuju za liječenje infekcija HIV-om (ponekad zvanu AIDS)
  - emtricitabin koji se primjenjuju za liječenje infekcija HIV-om ili hepatitisom B
  - kladribin, koji se primjenjuje za liječenje leukemije srpastih stanica
- ➔ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od tih lijekova.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

- ➔ **razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Lamivudin Teva za Vas i Vaše dijete.

Ne prekidajte liječenje lijekom Lamivudin Teva ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Sastojci lijeka Lamivudin Teva mogu prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojit:

- ➔ **razgovarajte sa svojim liječnikom** prije nego počnete uzimati Lamivudin Teva.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lamivudin Teva može uzrokovati umor, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

- ➔ Nemojte upravljati vozilima ni strojevima osim ako niste sigurni da lijek ne utječe negativno na Vas.

### **Lamivudin Teva sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Lamivudin Teva**

**Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom**

Lamivudin Teva pomaže u kontroli infekcije hepatitisa B. Morate ga uzimati svaki dan kako biste kontrolirali infekciju i spriječili pogoršanje bolesti.

- ➔ **Budite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Lamivudin Teva** ako Vam to nije savjetovao liječnik.

### **Koliku dozu lijeka uzeti**

Uobičajena doza lijeka Lamivudin Teva je jedna tableta (100 mg lamivudina) jedanput na dan.

Vaš liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Lamivudin Teva ako imate problema s bubrezima. Za osobe koje trebaju manju dozu od uobičajene ili koje ne mogu uzimati tablete dostupna je oralna otopina.

- ➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako se ovo odnosi na Vas.

Ako već uzimate drugi lijek koji sadrži lamivudin za infekciju HIV-a, liječnik će Vas nastaviti liječiti višom dozom (obično 150 mg dva puta na dan), zbog toga što doza lamivudina u lijeku Lamivudin Teva (100 mg) nije dovoljna za liječenje infekcije HIV-a. Ukoliko planirate promijeniti liječenje infekcije HIV-a, razgovarajte o ovoj promjeni prvo sa Vašim liječnikom.

Tabletu progutajte cijelu, s vodom. Lamivudin Teva se može uzimati s hranom ili bez hrane.

### **Ako uzmete više lijeka Lamivudin Teva nego što ste trebali**

Ako ste slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Lamivudin Teva, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet. Ako je to moguće, pokažite im pakiranje lijeka Lamivudin Teva.

### **Ako ste zaboravili uzeti Lamivudin Teva**

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nastavite s liječenjem na uobičajen način. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Lamivudin Teva**

Ne smijete prestati uzimati Lamivudin Teva ako Vam to nije savjetovao liječnik. Postoji rizik da se Vaš hepatitis pogorša (pogledajte dio 2). Kad prestanete uzimati Lamivudin Teva, liječnik će Vas nadzirati još najmanje četiri mjeseca kako bi uočio eventualne probleme. To znači da će uzimati uzorke krvi kako bi provjerio jesu li vrijednosti jetrenih enzima povišene, što može ukazivati na oštećenje jetre.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave često zabilježene u kliničkim ispitivanjima s Lamivudinom bile su umor, infekcije dišnih puteva, neugoda u grlu, glavobolja, neugoda i bol u želucu, mučnina, povraćanje i proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima i enzima koje proizvode mišići (pogledajte ispod).

### **Alergijske reakcije**

One su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:

- oticanje vjeđa, lica ili usana
- otežano gutanje ili disanje

- ➔ **Kontaktirajte svog liječnika odmah** ako ste primjetili ove simptome. **Prestanite uzimati Lamivudin Teva.**

## Nuspojave za koje se smatra da su uzrokovane Lamivudinom Teva

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od **1 na 10** osoba) koje se mogu pojaviti u Vašim krvnim testovima su:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima (*transaminaze*) što može upućivati na upalu ili oštećenje jetre

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do **1 od 10** osoba)

- grčevi i bolovi u mišićima
- kožni osip ili „koprivnjača” bilo gdje na tijelu

**Česte nuspojave** koje se mogu pojaviti u Vašim krvnim testovima su:

- povišene vrijednosti enzima koji se stvara u mišićima (kreatin fosfokinaza) što može upućivati na oštećenje tjelesnog tkiva.

**Vrlo rijetke nuspojave** (mogu se javiti u **do 1 na 10 000** osoba) su:

- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi).

### Druge nuspojave

Druge se nuspojave javile u vrlo malog broja ljudi, ali njihova učestalost nije poznata

- razgradnja mišićnog tkiva
- pogoršanje jetrene bolesti nakon prekida liječenja lijekom Lamivudin Teva ili tijekom terapije u slučaju pojave rezistencije na Lamivudin Teva. To može biti smrtonosno u nekih bolesnika.

Druge nuspojave koje se mogu javiti u krvnim pretragama su:

- smanjenje broja krvnih stanica važnih za zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*).

### Ako primijetite nuspojave

- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Lamivudin Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku ili kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lamivudin Teva se ne smije upotrijebiti ako primijetite ikakve promjene u izgledu tableta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Lamivudin Teva sadrži

- Djelatna tvar je lamivudin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina.
- Drugi sastojci su:  
 Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat. Film-  
 ovojnica tablete: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, polisorbata 80, žuti željezov  
 oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

### **Kako Lamivudin Teva izgleda i sadržaj pakiranja**

Narančasta, bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku kapsula, s utisnutom oznakom „L100” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani

Lamivudin Teva dostupan je u aluminijskim blisterima koji sadrže 28, 30, 84 ili 100 tableta ili u spremnicima od polietilena visoke gustoće koji sadrže 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V.  
 Swensweg 5  
 2031GA Haarlem  
 Nizozemska

### **Proizvođač**

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

Pharmachemie B.V.  
 Swensweg 5  
 2031 GA Haarlem  
 Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**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

**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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>