

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin Teva 100 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebujejo 100 mg lamivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Oranžna, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »L 100« na eni strani in gladka na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Lamivudin Teva je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih:

- s kompenzirano boleznijo jeter, z znaki aktivne replikacije virusa, trajnim povečanjem vrednosti serumske alanin-aminotransferaze (ALT) in histološkimi dokazi aktivnega vnetja in/ali fibroze jeter. Začetek zdravljenja z lamivudinom pride v upoštevanje le, kadar uporaba drugega protivirusnega zdravila z višjo genetsko pregrado proti odpornosti ni na razpolago oz. ni primerna (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Lamivudin Teva mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kroničnega hepatitisa B.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila Lamivudin Teva je 100 mg enkrat dnevno. Lamivudin Teva se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

##### *Trajanje zdravljenja*

Optimalni čas zdravljenja ni znan.

- Pri HbeAg-pozitivnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B (CHB), brez ciroze, mora zdravljenje trajati še vsaj šest do dvanajst mesecev po potrditvi serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in HBV DNA ter detekcija HBeAb), da se omeji tveganje virusnega relapsa, ali do serokonverzije HBsAg ali pa se zmanjša učinkovitost (glejte poglavje 4.4). Po prenehanju zdravljenja je treba redno kontrolirati koncentracijo ALT in HBV DNA v serumu, da bi odkrili morebiten pozni virološki recidiv.
- Pri HbeAg-negativnih (pre-core mutanta) bolnikih s kroničnim hepatitisom B brez ciroze je treba zdravljenje nadaljevati vsaj do HBs serokonverzije ali do pojava znakov izgube učinkovitosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem so priporočljive redne ponovne ocene za potrditev, da je nadaljevanje izbranega zdravljenja za bolnika ustrezno.

- Pri bolnikih z cirozo in bolnikih s presajenimi jetri se prekinitve zdravljenja ne priporoča (glejte poglavje 5.1).

Če se zdravljenje z lamivudinom prekine, je treba pri bolnikih redno preverjati morebitne znake rekurentnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### *Klinična odpornost*

Pri bolnikih s HBeAg-pozitivnim ali HBeAg-negativnim kroničnim hepatitisom B lahko pojav YMDD (tirozin-metionin-aspartat-aspartat) mutanta HBV zmanjša terapevtski odziv na lamivudin; to se kaže s porastom HBV-DNA in ALT v primerjavi s predhodnimi ravnmi med zdravljenjem. Da bi zmanjšali tveganje odpornosti pri bolnikih, ki prejemajo monoterapijo z lamivudinom, je treba skladno s smernicami za zdravljenje razmisliti o zamenjavi ali dodatku drugega zdravila, ki nima navzkrižne odpornosti proti lamivudinu, če je HBV DNA v serumu zaznana po 24 ali več tednih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Pri zdravljenju bolnikov, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in se trenutno že zdravijo ali pa se zanje načrtuje zdravljenje z lamivudinom ali kombinacijo lamivudin-zidovudin, je potreben vzdrževalni odmerek lamivudina, ki je predpisan za okužbo z virusom HIV (običajno 150 mg/dvakrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

Zaradi zmanjšane očistke pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic so serumske koncentracije (AUC) lamivudina povečane. Tako je treba pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/minuto, odmerek zmanjšati. Zdravilo Lamivudin Teva ni primerno za bolnike, ki morajo jemati odmerek, manjši od 100 mg.

Razpoložljivi podatki o bolnikih, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo (4 ure ali manj dialize dva- do trikrat tedensko), kažejo, da po začetnem zmanjšanju odmerka lamivudina in korekciji glede na bolnikov očistek kreatinina nadaljnje prilagoditve odmerka med dializo niso potrebne.

##### *Okvara jeter*

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z okvaro jeter, tudi pri tistih s končnim stadijem bolezni jeter, ki čakajo na presaditev, kažejo, da jetna disfunkcija znatno ne prizadene farmakokinetike lamivudina. Na podlagi teh podatkov bolnikom z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, razen v primeru sočasnega oslabiljenega delovanja ledvic.

##### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih normalen proces staranja s spremljajočim upadanjem ledvične funkcije nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost lamivudinu, razen pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Lamivudin Teva pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let ni bila dokazana. Na podlagi zadnjih dostopnih podatkov, ki so opisani v poglavjih 4.4 in 5.1 ni mogoče priporočati uporabe.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Lamivudin Teva se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Laktacidoza in huda hepatomegalija s steatozo

Med uporabo nukleozidnih analogov je opisana laktacidoza (v odsotnosti hipoksemije), ki je bila v nekaterih primerih smrtna in je bila ponavadi povezana s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter. Ker je lamivudin nukleozidni analog, tega tveganja ni mogoče izključiti. Če se aminotransferaze hitro zvišujejo ali se pojavi progresivna hepatomegalija ali metabolična acidoza/laktacidoza neznane etiologije, je treba zdravljenje z nukleozidnimi analogi prekiniti. Razvoj laktacidoze lahko nakazujejo benigni prebavni simptomi, npr. navzea, bruhanje in bolečine v trebuhu. Hudi primeri, včasih s smrtnim izidom, so bili povezani s pankreatitisom, odpovedjo jeter/steatozo jeter, odpovedjo ledvic in visoko koncentracijo laktata v serumu. Pri predpisovanju nukleozidnih analogov je potrebna previdnost pri vseh bolnikih (zlasti ženskah s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen jeter ter steatozo jeter (vključno z nekaterimi zdravili in alkoholom). Še posebej ogroženi so lahko bolniki, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa C in zdravljeni z interferonom alfa in ribavirinom. Takšne bolnike je treba natančno spremljati.

### Poslabšanja hepatitisa

#### *Poslabšanja med zdravljenjem*

Spontana poslabšanja kroničnega hepatitisa B so razmeroma pogosta; značilna zanje so prehodna zvišanja serumske ALT. Po uvedbi protivirusnega zdravljenja lahko pri nekaterih bolnikih serumske ALT narastejo, medtem ko serumske vrednosti HBV DNA padejo. Pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter zvišanja serumske ALT na splošno ni bilo pri povečanju koncentracije bilirubina v serumu ali znakov dekompenzacije jeter.

Z razširitvijo zdravljenja so bile odkrite podskupine virusa HBV (YMDD mutant HBV) z zmanjšano občutljivostjo za lamivudin. Pri nekaterih bolnikih lahko pojav YMDD mutantnega HBV vodi do poslabšanja hepatitisa, kar se primarno zazna z zvišanjem serumske ALT in ponovnim pojavom HBV DNA (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z YMDD mutantom HBV je treba skladno s smernicami za zdravljenje razmisliti o zamenjavi ali dodatku drugega zdravila, ki nima navzkrižne odpornosti proti lamivudinu (glejte poglavje 5.1).

#### *Poslabšanja po prenehanju zdravljenja*

Po prekinitvi zdravljenja hepatitisa B so opažali akutno poslabšanje hepatitisa, po navadi ugotovljeno z zvišanjem serumske ALT in ponovnim pojavom HBV DNA. V kontroliranih preskušanjih III. faze, ki niso obsegala spremljanja brez aktivnega zdravljenja, je bila incidenca zvišanj ALT (na več kot 3-kratnik izhodiščne vrednosti) po zdravljenju večja pri bolnikih, zdravljenih z lamivudinom (21 %), kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (8 %). Toda delež bolnikov, ki se jim je po zdravljenju pojavilo zvišanje skupaj z zvišanjem bilirubina, je bil majhen in v obeh terapevtskih krakih podoben (glejte preglednico 3 v poglavju 5.1). Bolnikom, zdravljenim z lamivudinom, se je večina zvišanj ALT po zdravljenju pojavila od 8 do 12 tednov po zdravljenju. Večina dogodkov je minila sama, bilo pa je tudi nekaj smrtnih primerov. Če se zdravljenje z zdravilom Lamivudin Teva prekine, je bolnike treba periodično nadzirati tako klinično kot tudi z oceno serumskih testov jetrne funkcije (aktivnost ALT in koncentracija bilirubina) vsaj štiri mesece, nadalje pa, če je to klinično indicirano.

Prejemniki presajenih organov so v večji nevarnosti glede aktivne replikacije virusa. Zaradi mejne funkcijske sposobnosti jeter pri takšnih bolnikih lahko ponoven zagon hepatitisa ob prekinitvi zdravljenja z lamivudinom ali izgubi učinkovitosti med zdravljenjem sproži hudo in celo smrtno dekompenzacijo. Pri takšnih bolnikih je treba nadzirati klinične, virološke in serološke parametre, povezane s hepatitisom B, jetrno in ledvično funkcijo ter protivirusni odgovor med zdravljenjem (vsaj mesečno), v primeru prekinitve zdravljenja iz kateregakoli razloga pa še vsaj 6 mesecev po zdravljenju. Med laboratorijske parametre, ki jih je treba nadzirati, morajo biti vključeni (najmanj) serumski ALT, bilirubin, albumin, dušik sečnine v krvi, kreatinin in virološki status: HBV antigen/protitelo in po možnosti koncentracija HBV DNA v serumu. Bolnike z znaki jetrne insuficience med zdravljenjem ali po njem je treba nadzirati pogosteje, kot je to običajno.

O koristih ponovne uvedbe zdravljenja z lamivudinom pri bolnikih, ki se jim po zdravljenju pojavijo znaki ponovnega hepatitisa, ni dovolj podatkov.

### Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Opisane so nekatere nevrološke motnje s poznim nastankom (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Nevrološke motnje so lahko prehodne ali trajne. Vsakega otroka, ki je *in utero* izpostavljen nukleozidnim ali nukleotidnim analogom, je treba klinično in laboratorijsko spremljati. V primeru relevantnih znakov ali simptomov je treba opraviti vse preiskave glede možnega motenega delovanja mitohondrijev.

### Pediatrični bolniki

Lamivudin se je uporabljal pri otrocih (starih 2 leti in več) in mladostnikih s kompenziranim kroničnim hepatitisom B. Vendar se uporaba lamivudina v tej populaciji bolnikov trenutno ne priporoča, ker so razpoložljivi podatki omejeni (glejte poglavje 5.1).

### Hepatitis delta ali hepatitis C

Učinkovitost lamivudina pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s hepatitisom delta ali hepatitisom C, ni dokazana in priporoča se previdnost.

### Imunosupresivno zdravljenje

Podatki o uporabi lamivudina pri HBeAg-negativnih bolnikih (okuženih s pre-core mutanto) in pri tistih, ki imajo predpisano sočasno imunosupresivno zdravljenje, vključno s kemoterapijo rakavih obolenj, so omejeni. Pri teh bolnikih je treba lamivudin uporabljati previdno.

### Spremljanje

Med zdravljenjem z zdravilom Lamivudin Teva je treba bolnike redno nadzirati. Serumske vrednosti ALT in HBV DNA je treba preveriti vsake tri mesece in pri HBeAg pozitivnih bolnikih pa je HbeAg potrebno preverjati vsakih šest mesecev.

### Sočasna okužba z virusom HIV

Pri zdravljenju bolnikov, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in se trenutno že zdravijo ali pa se zanje načrtuje zdravljenje z lamivudinom ali kombinacijo lamivudina in zidovudina, je potreben vzdrževalni odmerek lamivudina, ki je predpisan za okužbo z virusom HIV (običajno 150 mg dvakrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili). Med zdravljenjem kroničnega hepatitisa B samo z lamivudinom pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in ne potrebujejo protiretrovirusnega zdravljenja, obstaja tveganje za mutacijo virusa HIV.

### Prenos hepatitisa B

Pri nosečnicah, ki se zdravijo z lamivudinom, ni podatkov o prenosu virusa hepatitisa B z matere na plod. Uporabiti je treba standardne priporočene postopke za imunizacijo otrok proti virusu hepatitisa B.

Bolnikom je treba razložiti, da ni dokazano, da bi zdravljenje z lamivudinom zmanjšalo tveganje za prenos virusa hepatitisa B na druge, tako da so še vedno potrebni ustrezni varnostni ukrepi.

### Interakcije z drugimi zdravili

Zdravila Lamivudin Teva se ne sme uporabljati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin, in tudi ne z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Pomožna(e) snov(i):

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih

Zaradi omejene presnove in vezave na beljakovine v plazmi ter skoraj popolnega izločanja nespremenjene učinkovine skozi ledvice je verjetnost presnovnih interakcij majhna.

Lamivudin se pretežno izloča z aktivno sekrecijo organskih kationov. Treba je upoštevati možnost interakcij z drugimi zdravili, ki se uporabljajo sočasno, še posebno, če je njihova glavna pot izločanja aktivna renalna sekrecija prek organskega kationskega transportnega sistema, na primer s trimetoprimom. Druga zdravila (na primer ranitidin in cimetidin) se samo deloma izločajo z uporabo tega mehanizma in ne kažejo interakcij z lamivudinom.

Malo je verjetno, da bi učinkovine, za katere se je izkazalo, da se primarno izločajo po aktivni organski anionski poti ali z glomerularno filtracijo, povzročile klinično pomembne interakcije z lamivudinom.

Po dajanju 160 mg trimetoprima/800 mg sulfametoksazola se je izpostavljenost lamivudinu povečala za 40 %. Lamivudin nima učinka na farmakokinetiko trimetoprima ali sulfametoksazola. Če bolnik nima oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka lamivudina kljub temu ni treba prilagoditi.

Opazili so zmerno povečanje vrednosti  $C_{max}$  (28 %) zidovudina, če so ga uporabili sočasno z lamivudinom, vendar se celotna izpostavljenost (AUC) ni znatno spremenila. Zidovudin ni imel učinka na farmakokinetiko lamivudina (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi obeh zdravil lamivudin nima farmakokinetičnih interakcij z interferonom alfa. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali lamivudin in pogosto uporabljana imunosupresivna zdravila (na primer ciklosporin A), niso opazili klinično pomembnih neželenih interakcij. Vendar formalnih študij o interakcijah še niso opravili.

##### *Emtricitabin*

Zaradi podobnosti, se zdravila Lamivudin Teva ne sme dajati sočasno z ostalimi analogi citidina, npr. emtricitabinom. Poleg tega, se zdravila Lamivudin Teva ne sme jemati z ostalimi zdravili, ki vsebujejo lamivudin (glejte poglavje 4.4).

##### *Kladribin*

*In vitro* lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina. Posledica tega je možno tveganje za neučinkovitost kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom. Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### *Sorbitol*

Sočasna uporaba raztopine sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) z enkratnim odmerkom 300 mg (dnevni odmerek za odrasle z virusom HIV) lamivudina v peroralni raztopini, je pri odraslih povzročila od količine sorbitola odvisno zmanjšanje izpostavljenosti ( $AUC_{\infty}$ ) lamivudinu za 14 %, 32 % oziroma 36 % ter zmanjšanje  $C_{max}$  lamivudina za 28 %, 52 % in 55 %. Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Lamivudin Teva z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče

polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Večje število podatkov o uporabi lamivudina pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Če je klinično potrebno, se zdravilo Lamivudin Teva lahko uporablja med nosečnostjo.

Pri bolnicah, ki se zdravijo z lamivudinom in potem zanosijo, je treba upoštevati možnost za ponovitev hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

##### Dojenje

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. Celotna količina lamivudina, ki ga zaužije dojenček, je zelo majhna in zato verjetno povzroči izpostavljenosti, katere protivirusni učinek je suboptimalen. Hepatitis B pri materi ni kontraindikacija za dojenje, če je novorojenček ob rojstvu ustrezno voden glede preprečevanja okužbe s hepatitisom B. Ni dokazov, da bi nizka koncentracija lamivudina v materinem mleku pri dojenčku povzročala neželene učinke. Zato ženske, ki prejemajo lamivudin zaradi HBV, lahko dojijo, vendar je treba pri odločitvi o tem upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. V primeru prenosa HBV iz matere na otroka, kljub ustrezni profilaksi pride v poštev prenehanje dojenja, da bi pri dojenčku zmanjšali tveganje pojava proti lamivudinu odpornih mutantov.

##### Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo učinkov na plodnost samic oziroma samcev (glejte poglavje 5.3).

##### Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike je potrebno obvestiti, da so med zdravljenjem z lamivudinom poročali o slabem počutju in utrujenosti. Pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za upravljanje vozil ali strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov lamivudina.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Pojavnost neželenih učinkov in laboratorijskih abnormalnosti (z izjemo povišanja ALT in CPK, glejte spodaj) je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom, in pri tistih, ki so se zdravili z lamivudinom. Najpogosteje so poročali o naslednjih neželenih učinkih: slabem počutju in utrujenosti, okužbah dihal, neugodju v predelu grla in tonzil, glavobolu, neugodju in bolečinah v trebuhu, navzeji, bruhanju in diareji.

##### Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so naštetih spodaj glede na organski sistem in pogostost. Kategorije pogostosti so omejene samo na tiste neželene učinke, za katere obstaja vsaj možna vzročna povezava z lamivudinom. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni

( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Kategorije pogostnosti, pripisane neželenim učinkom, v glavnem temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj s skupaj 1.171 bolniki s kroničnim hepatitisom B, ki so prejeli 100 mg lamivudina.

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Neznana	trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redki	angioedem
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Zelo pogosti	zvišanje ALT (glejte poglavje 4.4)
Po prenehanju zdravljenja pri tistih, ki so se pred tem zdravili z lamivudinom, so poročali o poslabšanjih, ponovnih pojavih hepatitisa, ki ga primarno zaznamo s povečanjem serumske koncentracije ALT. Večina primerov je bilo izoliranih, kljub temu pa so se smrtni primeri pojavili zelo redko (glejte poglavje 4.4).	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Pogosti	izpuščaj, srbečica
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Pogosti	zvišanje CPK
Pogosti	bolezni mišic, vključno z mialgijo in krči *
Neznana	rabdomioliza

\* V študijah III. faze pogostnost v skupini z lamivudinom ni bila večja od pogostnosti v skupini s placebom.

#### Pediatrična populacija

Na podlagi omejenih podatkov za otroke starosti med 2 in 17 let, ni bilo ugotovljenih novih varnostnih vprašanj v primerjavi z odraslimi.

#### Ostale posebne populacije

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, so poročali o primerih pankreatitisa in periferne nevropatije (ali parestezije). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B niso opazili razlik v pojavnosti teh dogodkov, če so se bolniki zdravili s placebom ali lamivudinom.

Pri zdravljenju bolnikov, okuženih z virusom HIV, s kombinacijo nukleozidnih analogov, so poročali o primerih laktacidoze, ki je bila včasih smrtna in ponavadi povezana s hudo hepatomegalijo in jetrno steatozo. Redko so o laktacidozi poročali tudi pri bolnikih, ki so se proti hepatitisu B zdravili z lamivudinom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Dajanje zelo velikih odmerkov lamivudina v akutnih študijah na živalih ni imelo toksičnega vpliva na noben organ. O posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri ljudeh so na voljo samo omejeni podatki. Smrtnih izidov ni bilo, bolniki pa so okrevali. Po takšnem prevelikem odmerjanju niso opazili specifičnih znakov ali simptomov.



V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker se lamivudin izloča z dializo, se za zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko uporabi neprekinjena hemodializa, vendar tega še niso preučili.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidni in nukleotidni inhibitorji reverzne transkriptaze; oznaka ATC: J05AF05.

Lamivudin je protivirusna učinkovina, ki deluje proti virusu hepatitisa B na vseh testiranih celičnih linijah in pri eksperimentalno okuženih živalih.

Lamivudin se presnavlja v okuženih in neokuženih celicah v trifosfatni derivat (TP), ki je aktivna oblika izvorne učinkovine. *In vitro* je znotrajcelični razpolovni čas trifosfata v hepatocitih od 17 do 19 ur. Lamivudin-TP deluje kot substrat za virusno polimerazo HBV.

Lamivudin-TP blokira nadaljnje nastajanje virusne DNA tako, da se vključi v verigo in s tem povzroči njeno terminacijo.

Lamivudin-TP ne vpliva na normalno presnovo celičnih deoksinukleotidov. Poleg tega je samo šibek zaviralec alfa in beta polimeraz DNA pri sesalcih. Lamivudin-TP ima majhen učinek na vsebnost celične DNA pri sesalcih.

V testiranjih potencialnih vplivov učinkovine na mitohondrijsko strukturo, vsebnost in funkcijo DNA lamivudin ni imel znatnih toksičnih učinkov. Ima zelo majhen potencial za zmanjševanje vsebnosti mitohondrijske DNA, v mitohondrijsko DNA se ne vključi permanentno in ne deluje kot zaviralec mitohondrijske DNA-polimeraze gama.

#### Klinične izkušnje

##### *Izkušnje pri HBeAg-pozitivnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B in kompenzirano boleznijo jeter*

V nadzorovanih študijah je enoletno zdravljenje z lamivudinom znatno zavrlo replikacijo HBV DNA [pri 34 do 57 % bolnikov je bila pod mejo dokazljivosti s testom (Abbott Genostics hibridizacijski test v raztopini, LLOD < 1,6 pg/ml)], normaliziralo aktivnost ALT (pri 40 do 72 % bolnikov), sprožilo serokonverzijo HBeAg (izginotje HBeAg in pojav protiteles HBeAb z izginotjem HBV DNA [z običajnimi testi] pri 16 do 18 % bolnikov), izboljšalo histološko sliko (pri 38 do 52 % bolnikov se je Knodellov histološki indeks aktivnosti [HAI] znižal za  $\geq 2$  točki) ter zmanjšalo napredovanje fibroze (pri 3 do 17 % bolnikov) in napredovanje v cirozo.

Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom še dodatni dve leti je pri bolnikih, pri katerih v začetnih enoletnih nadzorovanih študijah ni prišlo do serokonverzije HBeAg, privedlo do nadaljnega izboljšanja fibroze. Pri 41/82 (50 %) bolnikov z varianto YMDD mutantom HBV in pri 40/56 (71 %) bolnikov brez variante YMDD mutanta HBV so se vnetne spremembe jeter izboljšale. Pri 19/30 (63 %) bolnikov brez YMDD mutanta in 22/44 (50 %) bolnikov z mutantom je prišlo do izboljšanja fibroze. Pri 5 % (3/56) bolnikov brez YMDD mutanta in 13 % (11/82) bolnikov z YMDD mutantom so se vnetne spremembe poslabšale v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem. Do progresije v cirozo je prišlo pri 4/68 (6 %) bolnikov z YMDD mutantom in pri nobenem bolniku brez YMDD mutanta.

V študiji podaljšanega zdravljenja pri bolnikih v Aziji (NUCB3018) je bil ob zaključku petletnega zdravljenja delež serokonverzije HBeAg 48 % (28/58), delež normalizacije ALT pa 47 % (15/32). Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi ALT se je serokonverzija HBeAg povečala; do serokonverzije je prišlo pri 77 % (20/26) bolnikov, ki so imeli pred zdravljenjem ALT > 2 x ZMN (zgornja meja

normale). Po petih letih so bile pri vseh bolnikih ravni HBV DNA nezaznavne ali nižje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem.

Nadaljnji rezultati iz preskušanja pri bolnikih z YMDD mutantom so povzeti v Preglednici 1.

**Preglednica 1: rezultati učinkovitosti v petih letih glede na status YMDD (Azijska študija) NUCB3018**

<i>Status YMDD mutanta HBV</i>	<b>Osebe, % (št.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Brez YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Serokonverzija HBeAg</u></b>		
- vsi bolniki	38 (15/40)	72 (13/18)
- bolniki z izhodiščno vrednostjo ALT ≤ 1 x ZMN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- bolniki z izhodiščno vrednostjo ALT > 2 x ZMN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Nezaznavna HBV DNA</u></b>		
- izhodiščna vrednost <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. teden <sup>4</sup>		
negativna	8 (2/25)	0
pozitivna < izhodiščna vrednost	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivna > izhodiščna vrednost	0	0
<b><u>Normalizacija ALT</u></b>		
- izhodiščna vrednost normalna vrednost	28 (11/40)	33 (6/18)
vrednost, višja od normalne	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. teden		
normalna vrednost	46 (13/28)	50 (2/4)
vrednost, višja od normalne < izhodiščna vrednost	21 (6/28)	0
vrednost, višja od normalne > izhodiščna vrednost	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Bolniki z YMDD mutantom so bolniki, ki so v obdobju petih let imeli v kateremkoli časovnem obdobju ≥ 5 % YMDD mutanta HBV. Bolniki brez YMDD mutanta so bolniki, ki so med petletnim trajanjem študije v vseh časovnih obdobjih imeli ≥ 95 % divjega tipa HBV.

2 Zgornja meja normale.

3 Abbott Genostics hibridizacijski test v raztopini (LLOD < 1,6 pg/ml).

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

Na voljo so tudi primerjalni podatki o histološki oceni glede na status YMDD, vendar samo za obdobje do treh let. Pri bolnikih z YMDD mutantom HBV so se pri 18/39 (46 %) nekrotične in vnetne spremembe izboljšale, pri 9/39 (23 %) pa poslabšale. Pri bolnikih brez YMDD mutanta so se nekrotične in vnetne spremembe pri 20/27 (74 %) bolnikov izboljšale, pri 2/27 (7 %) bolnikov pa poslabšale.

Po prekinitvi zdravljenja z lamivudinom po serokonverziji HBeAg sta serološki odziv in klinična remisija običajno stanovitna. Vendar lahko po serokonverziji pride do relapsa. V študiji dolgotrajnega spremljanja bolnikov, ki so se po serokonverziji prenehali zdraviti z lamivudinom, je pri 39 % oseb nastopil pozni virusni relaps. Po serokonverziji HBeAg se torej priporoča občasno preverjanje, ali sta

se serološki in klinični odziv ohranila. Pri bolnikih, pri katerih se serološki odziv ni ohranil, je treba razmisliti o ponovnem zdravljenju z lamivudinom ali uvedbi alternativnega protivirusnega zdravila, da bi se tako ponovno vzpostavila klinična nadzorovanost HBV.

Pri bolnikih, ki so jih po prekinitvi zdravljenja nadzirali do 16 tednov, so eno leto po zdravljenju pogosteje opazili povišanje vrednosti ALT pri tistih, ki so dobivali lamivudin, kot pri tistih, ki so dobivali placebo. V preglednici 2 je prikazano povišanje vrednosti ALT po zdravljenju med 52. in 68. tednom pri bolnikih, ki so jim v 52. tednu ukinili lamivudin, v primerjavi z bolniki v isti študiji, ki so celotno obdobje zdravljenja dobivali placebo. Odstotek bolnikov, ki so imeli povišane vrednosti ALT po zdravljenju v povezavi s povišanjem ravni bilirubina, je bil majhen in podoben pri bolnikih, ki so jemali bodisi lamivudin bodisi placebo.

**Preglednica 2: povišanje vrednosti ALT po zaključku zdravljenja v dveh s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih**

Nenormalna vrednost	Bolniki s povišanimi vrednostmi ALT / opazovani bolniki*	
	Lamivudin	Placebo
ALT ≥ 2 x izhodiščna vrednost	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x izhodiščna vrednost†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x izhodiščna vrednost in absolutni ALT > 500 i.e./l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x izhodiščna vrednost; in bilirubin > 2 x ZMN in ≥ 2 x izhodiščna vrednost	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Vsak bolnik je lahko predstavljen v eni ali več kategorijah.

†Primerljivo s stopnjo 3 toksičnosti po modificiranih kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije. ZMN = zgornja meja normale.

*Izkušnje pri HBeAg-negativnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B:*

Prvotni podatki kažejo, da je učinkovitost lamivudina pri HBeAg-negativnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B podobna tisti pri HBeAg-pozitivnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B – supresija HBV DNA pod mejo dokazljivosti s testom pri 71 % bolnikov, normalizacija ALT pri 67 % in izboljšanje indeksa delovanja jeter (HAI) pri 38 % bolnikov po enem letu zdravljenja. Pri večini bolnikov (70 %) se je po ukinitvi zdravljenja z lamivudinom ponovila virusna replikacija. Podatki so na voljo iz študije s podaljšanim zdravljenjem (NUCAB3017) pri HBeAg-negativnih bolnikih, ki so se zdravili z lamivudinom. Po dveh letih zdravljenja v tej študiji so se vrednosti ALT normalizirale pri 30/69 (43 %) bolnikov, pri 32/68 (47 %) je bila HBV DNA nezaznavna, nekrozne in vnetne spremembe pa so se izboljšale pri 18/49 (37 %) bolnikov. Pri bolnikih brez YMDD mutanta HBV se je pri 14/22 (64 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 1/22 (5 %) pa se je stanje poslabšalo v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem. Pri bolnikih z YMDD mutantom se je pri 4/26 (15 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 8/26 (31 %) bolnikov pa se je stanje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem poslabšalo. V obeh skupinah ni bilo progresije v cirozo pri nobenem bolniku.

*Pogostost pojava YMDD mutanta in vpliv na odziv na zdravljenje:*

Monoterapija z lamivudinom privede po enem letu zdravljenja do selekcije YMDD mutanta HBV pri približno 24 % bolnikov in po petih letih zdravljenja naraste na 69 %. Pojav YMDD mutanta HBV je povezan z zmanjšano odzivnostjo na zdravljenje pri nekaterih bolnikih, ki se kaže kot povečanje vrednosti HBV DNA in vrednosti ALT glede na prejšnje vrednosti med zdravljenjem, kot poslabšanje znakov in simptomov hepatitisa in/ali poslabšanje nekroznih in vnetnih sprememb jeter. Glede na tveganje za YMDD mutant HBV vzdrževanje monoterapije z lamivudinom ni primerno za bolnike, ki imajo 24. teden zdravljenja ali pozneje v serumu zaznavno HBV DNA (glejte poglavje 4.4).

V retrospektivni študiji za ugotovitev dejavnikov, povezanih s ponovnim povečanjem HBV DNA, je bilo 159 azijskih HBeAg-pozitivnih bolnikov ki so se zdravili z lamivudinom in so jih spremljali mediano skoraj 30 mesecev. Tisti, ki so imeli po 6 mesecih (24 tednih) zdravljenja z lamivudinom koncentracijo HBV DNA večjo kot 200 kopij/ml, so imeli 60 % možnost za pojav mutanta YMDD, v primerjavi z 8 % možnostjo pojava pri tistih, s koncentracijo HBV DNA manj kot 200 kopij/ml po 24 tednih, medtem ko je bila ta možnost v primeru koncentracije HBV DNA manj kot 1000 kopij/ml 13 % po 24 tednih zdravljenja s lamivudinom (NUCB3009 in NUCB3018).

*Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter:*

S placebom nadzorovane študije pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter veljajo za neprimerne, zato niso bile opravljene. V nenadzorovanih študijah, kjer so lamivudin dajali pred presaditvijo ali po njej, so dokazali učinkovito supresijo HBV DNA in normalizacijo ALT. Če se je zdravljenje z lamivudinom nadaljevalo po presaditvi, se je stopnja reinfekcij presadka z virusom HBV zmanjšala, izginotje HBsAg je naraslo, stopnja enoletnega preživetja pa je bila med 76 in 100 %.

Kot je bilo pričakovano zaradi spremljajoče imunosupresije, je bil odstotek pojavnosti variante YMDD mutanta HBV po 52 tednih zdravljenja večji (36 do 64 %) pri bolnikih s presaditvijo jeter kot pri imunokompetentnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B (14 do 32 %).

*Izkušnje pri bolnikih s kroničnim hepatitisom CHB z napredovalo fibrozo ali cirozo:*

V s placebom nadzorovani študiji pri 651 bolnikih s kliničnim kompenziranim kroničnim hepatitisom B in histološko potrjeno fibrozo ali cirozo je zdravljenje z lamivudinom (srednji čas trajanja 32 mesecev) pomembno zmanjšalo odstotek celotnega napredovanja bolezni (pri 34/436 oz. 7,8 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom, v primerjavi z 38/215 oz. 17,7 % bolnikov, ki so dobivali placebo,  $p = 0,001$ ), kar se je kazalo kot značilno zmanjšanje odstotka bolnikov, pri katerih se je povečal Child-Pughov indeks (15/436 oz. 3,4 % v primerjavi z 19/215 oz. 8,8 %,  $p=0,023$ ) ali pri katerih se je razvil hepatocelularni karcinom (17/436 oz. 3,9 % v primerjavi s 16/215 oz. 7,4 %,  $p=0,047$ ). Obseg celotnega napredovanja bolezni je bil v skupini, ki se je zdravila z lamivudinom, večji pri osebah z zaznavno YMDD mutanta HBV DNA (23/209, 11 %) v primerjavi s tistimi, pri katerih YMDD mutanta HBV ni bila zaznavna (11/221, 5 %). Napredovanje bolezni pri osebah z YMDD mutantom je bilo kljub temu manjše v skupini, ki je dobivala lamivudin, v primerjavi z osebami v skupini s placebom (23/209 oz. 11 % v primerjavi z 38/214 oz. 18 % v skupini s placebom). Potrjena serokonverzija HBeAg se je pojavila pri 47 % (118/252) oseb, ki so se zdravile z lamivudinom, 93 % (320/345) oseb, ki so dobivale lamivudin, pa je med študijo postalo HBV DNA-negativnih (VERSANT [verzija 1], bDNA test, LLOD < 0,7 Meq/ml).

*Izkušnje pri otrocih in mladostnikih:*

Lamivudin so dajali otrokom in mladostnikom s kompenziranim kroničnim hepatitisom CHB v s placebom nadzorovani študiji pri 286 bolnikih, starih od 2 do 17 let. Populacijo so v glavnem sestavljali otroci z minimalnim hepatitisom B. Otroci, stari od 2 do 11 let, so jemali odmerek 3 mg/kg enkrat dnevno (do največjega odmerka 100 mg dnevno), mladostniki, stari 12 let in več, pa so jemali odmerek 100 mg enkrat dnevno. Ta odmerek je treba še dodatno utemeljiti. Pri tej populaciji razlika v odstotkih serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in HBV DNA ter pojav protiteles HBeAb) med placebom in lamivudinom ni bila statistično pomembna (po enem letu je bila 13 % (12/95) za placebo v primerjavi z 22 % (42/191) za lamivudin;  $p = 0,0057$ ). Pojavnost YMDD mutanta HBV je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih, v obsegu od 19 % v 52. tednu do 45 % pri bolnikih, ki so se neprekinjeno zdravili 24 mesecev.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Lamivudin se iz prebavil dobro absorbira, biološka uporabnost peroralno danega lamivudina pri odraslih pa je normalno med 80 in 85 %. Po peroralnem vnosu je povprečen čas ( $t_{max}$ ) do dosežene največje koncentracije v serumu ( $C_{max}$ ) približno ena ura. Pri vrednostih terapevtskih odmerkov, na

primer 100 mg enkrat dnevno, se  $C_{max}$  giblje v intervalu med 1,1 in 1,5  $\mu\text{g/ml}$ , najnižje koncentracije pa so 0,015 do 0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Posledici sočasnega jemanja lamivudina s hrano sta zakasnitev  $t_{max}$  in zmanjšanje  $C_{max}$  (zmanjšanje do 47 %), vendar to ne vpliva na obseg (na osnovi vrednosti AUC) absorpcije lamivudina. Zato se lamivudin lahko daje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Z intravenskimi študijami so ugotovili, da je povprečni volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Lamivudin kaže v območju terapevtskega odmerka linearno farmakokinetiko in majhno stopnjo vezave na beljakovino albumin v plazmi.

Omejeni podatki kažejo, da lamivudin prodira v osrednje živčevje in doseže cerebrospinalno tekočino. Povprečno razmerje koncentracij lamivudina v cerebrospinalni tekočini oz. serumu 2 do 4 ure po peroralnem vnosu je bilo približno 0,12.

### Biotransformacija

Lamivudin se v glavnem izloča skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10 %) in majhne vezave na beljakovine v plazmi je verjetnost interakcij presnovnih substanc z lamivudinom majhna.

### Izločanje

Povprečni sistemski očistek lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Razpolovni čas izločanja je 5 do 7 ur. Lamivudin se večinoma nespremenjen izloča v urin z glomerularno filtracijo in aktivno sekrecijo (organski kationski transportni sistem). Ledvični očistek predstavlja približno 70 % izločenega lamivudina.

### Posebne populacije

Študije pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic kažejo, da okvara ledvic prizadene izločanje lamivudina. Pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ , je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter ne vpliva na farmakokinetiko lamivudina. Omejeni podatki pri bolnikih s presajenimi jetri kažejo, da farmakokinetika lamivudina pri oslABLjenem delovanju jeter ni znatno prizadeta, razen če ima bolnik tudi ledvično disfunkcijo.

Farmakokinetični profil lamivudina pri starejših bolnikih kaže, da pojevanje ledvične funkcije med normalnim staranjem nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost lamivudinu, razen pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina  $< 50 \text{ ml/min}$  (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti na živalih dajanje velikih odmerkov lamivudina ni bilo povezano s toksičnostjo za kakšen pomemben organ. Pri največjih odmerkih so opazili manjše učinke na pokazatelje jetrne in ledvične funkcije ter občasno zmanjšanje teže jeter. Zmanjšanje števila eritrocitov in zmanjšanje števila nevtrofilcev sta se izkazala za učinka, ki sta najverjetneje klinično pomembna. Ti dogodki v kliničnih študijah niso bili pogosti.

Z bakterijskimi testi niso dokazali mutagenosti lamivudina, vendar je ta, podobno kot mnogi nukleozidni analogi, pokazal aktivnost v citogenetskem testu *in vitro* in testu na mišjem limfomu. Lamivudin *in vivo* ni bil genotoksičen pri odmerkih, pri kakršnih so koncentracije v plazmi približno 60- do 70-krat večje od pričakovanih kliničnih plazemskih koncentracij. Ker mutagene aktivnosti

lamivudina *in vitro* niso mogli potrditi s testi *in vivo*, sklepajo, da lamivudin med zdravljenjem bolnikov ne bi smel predstavljati genotoksičnega tveganja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso podale dokazov o teratogenosti in so pokazale, da lamivudin ne vpliva na plodnost samcev ali samic. Po izpostavitvi brejih kunčjih samic koncentracijam lamivudina, ki so primerljive s tistimi pri človeku, pride do zgodnje smrtnosti zarodkov. Vendar tega učinka ni bilo pri podganah, kljub zelo visoki sistemski izpostavljenosti.

Rezultati dolgotrajnih študij o kancerogenosti lamivudina pri podganah in miših niso pokazali nobenega kancerogenega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza,  
natrijev karboksimetilškrob (vrste A),  
magnezijev stearat.

#### Filmska obloga tablete

hipromeloza 3cP,  
hipromeloza 6cP,  
titanov dioksid,  
makrogol 400,  
polisorbat 80,  
rumeni železov oksid,  
rdeči železov oksid.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti:

Pretisni omoti iz belega, neprozornega PVC/PVdC in aluminija.  
Pakiranja po 28, 30, 84 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Vsebniki za tablete:

Vsebniki za tablete iz belega neprosojnega polietilena velike gostote s pokrovčkom na navoj, ki ga otroci ne morejo odpreti, iz belega neprosojnega polietilena in z indukcijskim tesnilom.  
Velikost pakiranja 60 filmsko obloženih tablet.

Vsebniki za tablete iz belega neprosojnega polipropilena velike gostote s pokrovčkom na navoj, ki ga otroci ne morejo odpreti in ga ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb, iz belega neprosojnega polietilena in z indukcijskim tesnilom.

Velikost pakiranja 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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 (vsebnik)

EU/1/09/566/006 – 60 tablet (vsebnik s pokrovčkom, ki ga ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 09. september 2014

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin Teva 100 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Pretisni omoti:  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lamivudin Teva 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Stična ovojnina (folija pretisnega omota)**

**1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin Teva 100 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TEVA B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI IN PRIMARNI OVOJNINI**

Vsebnik za tablete

**1. IME ZDRAVILA**

Lamivudin Teva 100 mg filmsko obložene tablete  
lamivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Vsebnik za tablete:  
60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zunanja ovojnina (škatla):  
Lamivudin Teva 100 mg

Stična ovojnina (nalepka plastenke):  
**Če zunanje ovojnine ni**  
Lamivudin Teva 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Zunanja ovojnina (škatla):  
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

Stična ovojnina (nalepka plastenke):  
**Če zunanje ovojnine ni**  
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.



**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Zunanja ovojnina (škatla):

PC:

SN:

NN:

Stična ovojnina (nalepka plastenke):

**Če zunanje ovojnine ni**

PC:

SN:

NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Lamivudin Teva 100 mg filmsko obložene tablete

lamivudin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lamivudin Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lamivudin Teva
3. Kako jemati zdravilo Lamivudin Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lamivudin Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Lamivudin Teva in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Lamivudin Teva je lamivudin.

**Zdravilo Lamivudin Teva se uporablja za zdravljenje dolgotrajne (kronične) okužbe s hepatitisom B pri odraslih.**

Zdravilo Lamivudin Teva je protivirusno zdravilo, ki zavira virus hepatitis B in spada v skupino zdravil, imenovanih *nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Virus hepatitisa B je virus, ki okuži jetra, povzroči dolgotrajno (kronično) okužbo in lahko vodi v okvaro jeter. Zdravilo Lamivudin Teva se lahko uporablja pri osebah, ki imajo okvarjena jetra, vendar jim jetra še vedno normalno delujejo (kompenzirana bolezen jeter).

Zdravljenje z zdravilom Lamivudin Teva lahko zmanjša količino virusa hepatitisa B v telesu. To naj bi vodilo do zmanjšanja okvare jeter in izboljšanja njihovega delovanja. Na zdravljenje z zdravilom Lamivudin Teva se ne odzove vsak človek enako. Vaš zdravnik bo z običajnimi krvnimi preiskavami spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lamivudin Teva

**Ne jemljite zdravila Lamivudin:**

- če ste **alergični** na lamivudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ➔ **Posvetujte se z zdravnikom**, če mislite, da to velja za vas.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Lamivudin Teva ali druga podobna zdravila, so bolj ogroženi zaradi resnih neželenih učinkov. Bodite pozorni na dodatna tveganja:

- če ste kdaj imeli druge vrste **bolezni jeter**, kot npr. hepatitis C;
- če imate znatno **prekomerno telesno maso** (še posebej, če ste ženska).

➔ **Posvetujte se z zdravnikom, če kar koli od tega velja za vas.** Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne kontrole, vključno s preiskavami krvi. Za več informacij glede tveganj **glejte poglavje 4.**

**Zdravila Lamivudin Teva ne prenehajte jemati**, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom; obstaja namreč tveganje za poslabšanje hepatitisa. Ko boste prenehali jemati zdravilo Lamivudin Teva, vas bo zdravnik še vsaj naslednje štiri mesece nadziral glede kakršnih koli težav. Jemal vam bo vzorce krvi in preverjal morebitne povišane vrednosti jetrnih encimov, ki lahko kažejo na okvaro jeter. Glejte poglavje 3 za nadaljnja navodila v zvezi z jemanjem zdravila Lamivudin Teva.

#### **Bodite pozorni na pomembne simptome**

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s hepatitisom B, se pojavijo določena stanja, ki so lahko resna. Medtem ko jemljete zdravilo Lamivudin Teva, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

➔ **Preberite informacije "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s hepatitisom B" v poglavju 4 tega navodila.**

#### **Zaščitite druge ljudi**

Okužba s hepatitisom B se prenaša s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Zdravilo Lamivudin Teva ne prepreči vašega prenašanja okužbe s hepatitisom B na druge osebe. Da boste druge osebe zavarovali pred okužbo s hepatitisom B:

- **Uporablajte kondom** pri oralnih spolnih odnosih ali spolnih odnosih s penetracijo.
- **Ne tvegajte okužbe s krvjo** - na primer ne uporabljajte injekcijskih igel skupaj z drugimi.

#### **Druga zdravila in zdravilo Lamivudin Teva**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora, ki ste jih kupili brez recepta.

Ne pozabite povedati zdravniku ali farmacevtu, če boste začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo Lamivudin Teva.

#### **Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Lamivudin Teva:**

- redna uporaba zdravil (večinoma tekočine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol),
- ostala zdravila, ki vsebujejo lamivudin, ki se uporabljata pri zdravljenju okužbe s HIV (včasih se uporablja izraz virus AIDS-a),
- emtricitabinom, ki se uporablja se pri zdravljenju okužbe s HIV in pri okužbah s hepatitisom B,
- kladribin, ki se uporablja pri zdravljenju **dlakastocelične levkemije**.

➔ **Povejte zdravniku**, če se zdravite s katerim koli od teh zdravil.

#### **Nosečnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost:

➔ **se posvetujte z zdravnikom** glede tveganj in koristi jemanja zdravila Lamivudin Teva med vašo nosečnostjo.

Ne prekinjajte zdravljenja z zdravilom Lamivudin Teva, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

#### **Dojenje**

Zdravilo Lamivudin Teva lahko prehaja v materino mleko. Če dojite ali če razmišljate o dojenju:

➔ **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete zdravilo Lamivudin Teva.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Lamivudin Teva lahko povzroči utrujenost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

➔ Ne upravljajte vozili ali strojev, če se ne počutite dobro.

### **Zdravilo Lamivudine Teva vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **3. Kako jemati zdravilo Lamivudin Teva**

**Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Bodite v rednih stikih z vašim zdravnikom**

Zdravilo Lamivudin Teva pomaga nadzorovati vašo okužbo s hepatitisom B. Jemati ga morate vsak dan, da bo vaša okužba kontrolirana in da se vaša bolezen ne bo slabšala.

→ **Bodite v stiku z zdravnikom in ne nehajte jemati zdravila Lamivudin Teva**, če vam tega ne svetuje zdravnik.

#### **Koliko zdravila vzeti**

Običajni odmerek zdravila Lamivudin Teva je ena tableta (100 mg lamivudina) enkrat dnevno.

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek. Za osebe, ki potrebujejo manjši odmerek od običajnega ali ne morejo jemati tablet, je na voljo peroralna raztopina lamivudina.

→ **Posvetujte se z zdravnikom**, če to velja za vas.

Če že jemljete kakšno drugo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, za zdravljenje okužbe s HIV, vas bo zdravnik še naprej zdravil z višjim odmerkom (po navadi 150 mg dvakrat na dan), ker odmerek lamivudina v zdravilu Lamivudin Teva (100 mg) ne zadošča za zdravljenje okužbe s HIV. Če nameravate spremeniti svoje zdravljenje HIV, se o spremembi najprej posvetujte z zdravnikom.

Tableto pogoltnite celo z malo vode. Zdravilo Lamivudin Teva lahko vzamete s hrano ali brez nje.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lamivudin Teva, kot bi smeli**

Če pomotoma vzamete prevelik odmerek zdravila Lamivudin Teva, je malo verjetno, da bi prišlo do kakršnihkoli resnih težav. Če pomotoma vzamete prevelik odmerek, se za dodatni nasvet obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Lamivudin Teva**

Če ste odmerek pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot pred tem. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

#### **Ne prenehali jemati zdravilo Lamivudin Teva**

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Lamivudin Teva, če se o tem predhodno niste posvetovali z zdravnikom. Obstaja tveganje, da se vam hepatitis poslabša (glejte poglavje 2). Ko boste prenehali jemati zdravilo Lamivudin Teva, vas bo vaš zdravnik še vsaj štiri mesece nadziral glede kakršnih koli težav. Jemal vam bo vzorce krvi in preverjal morebitne povišane vrednosti jetrnih encimov, ki lahko kažejo na okvaro jeter.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Poleg spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila Lamivudin Teva** se lahko med zdravljenjem hepatitisa B pojavijo še druga bolezenska stanja.

→ Pomembno je, da preberete informacije pod naslovom "Drugi možni neželeni učinki zdravljenja hepatitisa B".

Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali v kliničnih študijah z zdravilom Lamivudin Teva, so utrujenost, okužbe dihal, težave z grlom, glavobol, težave in bolečina v želodcu, siljenje na bruhanje, bruhanje in driska, zvišane vrednosti jetrnih encimov in encimov, ki so nastali v mišicah (glejte spodaj).

### **Alergijske reakcije**

Te so redke (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Med znaki so:

- oteklina očesnih vek, obraza ali ustnic;
- težave pri požiranju ali dihanju.

➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če se vam pojavijo ti simptomi. **Nehajte jemati zdravilo Lamivudin Teva.**

### **Neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z jemanjem zdravila Lamivudin Teva**

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana vrednost nekaterih jetrnih encimov (*transaminaz*); to je lahko znak vnetja jeter.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krči in bolečine v mišicah;
- kožni izpuščaji ali 'koprivnica' kjerkoli po telesu.

**Pogost neželeni učinek**, ki se lahko pokaže pri preiskavah krvi, je:

- zvišana vrednost encima, ki nastaja v mišicah (*kreatin-fosfokinaze*); to je lahko znak okvare telesnega tkiva.

### **Ostali neželeni učinki**

Ostali neželeni učinki so se pojavili pri zelo majhnem številu bolnikov, vendar njihova natančna pogostnost ni znana.

- oslabelelost mišičnega tkiva;
- poslabšanje jetrnih boleznih v primeru prekinitve jemanja zdravila Lamivudin Teva ali med zdravljenjem, postane virus hepatitisa B odporen proti zdravilu Lamivudin Teva. Pri nekaterih bolnikih je to lahko smrtno.
- laktacidoza (*glejte naslednje poglavje, "Drugi možni neželeni učinki zdravljenja hepatitisa B"*).

Neželeni učinek, ki se lahko pokaže pri preiskavah krvi, je:

- zmanjšanje števila celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*).

### **Če se vam pojavi kakšen neželeni učinek**

➔ **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.** Posvetujte se tudi, če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

### **Drugi možni neželeni učinki zdravljenja hepatitisa B**

Zdravilo Lamivudin Teva in sorodna zdravila (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze) lahko povzročijo, da se med zdravljenjem hepatitisa B razvijejo druge motnje.

### **Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek**

Nekaterim ljudem, ki prejemajo zdravilo Lamivudin Teva ali druga podobna zdravila (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), se pojavi motnja, imenovana laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza je posledica kopičenja mlečne kisline v telesu. Je redka. Če se pojavi, se po navadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je smrtno nevarna in lahko povzroči odpoved notranjih organov.

Nastanek laktacidoze je verjetnejši pri osebah, ki imajo bolezen jeter ali so debele (z močno prekomerno telesno maso), zlasti pri ženskah.

## **Znaki laktacidoze so:**

- **globoko, hitro, težko dihanje;**
- **zaspanost;**
- **omrtvelost ali šibkost udov;**
- **siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje;**
- **bolečine v trebuhu.**

Med zdravljenjem vas bo zdravnik nadziral glede znakov laktacidoze. Če imate katerega od naštetih simptomov ali kakršne koli druge simptome, ki vas skrbijo:

→ **čim prej obiščite zdravnika.**

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Lamivudin Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku ali škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila Lamivudin Teva ne uporabljajte, če opazite kakršne koli spremembe v videzu tablet.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Lamivudin Teva**

- Učinkovina je lamivudin. Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.
- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat;
  - filmska obloga tablete: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, polisorbat 80, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Lamivudin Teva in vsebina pakiranja**

Oranžna, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »L 100« na eni strani in gladka na drugi.

Zdravilo Lamivudin Teva je na voljo v pretisnih omotih iz aluminija, ki vsebujejo 28, 30, 84 ali 100 tablet, ali vsebnikih iz polietilena velike gostote, ki vsebujejo 60 tablet.

V vaši državi morda ni na voljo vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

### **Izdelovalci**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

#### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

#### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Simi: +358 201805900

**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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48223459300

**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**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.