

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 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 (tableta)

Svijetlosmeđa, bikonveksna, filmom obložena tableta oblika kapsule, dimenzija približno 11 mm x 5 mm, s utisnutom oznakom "GX CG5" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zeffix 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 Zeffix treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Zeffix 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 do dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod dugotrajnog se liječenja preporučuje redovna procjena kako bi se potvrdilo da je nastavak primjene odabrane terapije i dalje primjeren za bolesnika.
- U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, cirozom jetre i bolesnika s transplantiranom jetrom, ne preporučuje se prestanak liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ako se liječenje lamivudinom 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 populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Koncentracije lamivudina u serumu (AUC) povišene su u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog smanjenog bubrežnog klirensa. Dozu stoga treba smanjiti u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/minuti. U slučaju da su potrebne doze manje od 100 mg, preporuča se primjena Zeffix oralne otopine radi lakšeg doziranja (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Doziranje lijeka Zeffix za bolesnike sa smanjenim bubrežnim klirensom

Klirens kreatinina ml/min	Prva doza Zeffix oralne otopine*	Doza održavanja jedanput na dan
30 do <50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do <30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do <15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix oralna otopina sadržava 5 mg/ml lamivudina.

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

Bolesnici s oštećenjem 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 Zeffix u dojenčadi, djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zeffix 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 lijećeni 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 lijećenih 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 Zeffix, 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 dojenčadi 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.

Pedijatrijski bolesnici

Lamivudin je primjenjivan u djece (u dobi od 2 godine i više) i adolescenata s kompenziranim 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 (D) 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 lijekom Zeffix 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 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). 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

Postoje ograničeni podatci o prijenosu HBV-a s majke na plod u trudnica koje su liječene lamivudinom. Treba slijediti standardne preporuke za imunizaciju djece 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

Zeffix se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili lijekovima koji sadrže emtricitabin (vidjeti dio 4.5).

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 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 proteine u plazmi te gotovo potpune eliminacije 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 eliminacije aktivna bubrežna sekrecija putem organskog kationskog transportnog sustava, kao što je slučaj s trimetoprimom. Drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično eliminiraju tim mehanizmom i ne stupaju u interakcije s lamivudinom.

Mala je vjerojatnost da bi tvari koje se pretežno izlučuju aktivnim organskim anionskim putem ili glomerularnom filtracijom doprinijele klinički značajnim interakcijama 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

Zeffix se, zbog sličnosti, ne smije primjenjivati istodobno s drugim citidinskim analogima, poput emtricitabina. Osim toga, Zeffix 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 potencijalnog rizika od 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_{∞}) i 28%, 52% i 55% u C_{max} lamivudina kod odraslih osoba. Kada je moguće, izbjegavajte kroničnu istodobnu primjenu lijeka Zeffix s lijekovima koji sadrže sorbitol ili druge polirole 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. Zeffix se može primjenjivati 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 od 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 dojlja 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).

Disfunkcija mitohondrija

Analozi nukleozida i nukleotida su u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazali sposobnost uzrokovanja različitih stupnjeva mitohondrijskih oštećenja. Također postoje izvješća o disfunkciji mitohondrija u djece izložene nukleozidnim analogima *in utero* i/ili postnatalno (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 malaksalost i umor, infekcije dišnih puteva, nelagoda u predjelu grla i tonzila, 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 100 mg.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Laktacidoza
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Angioedem
Poremećaji jetre i žuči	
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 događaja bila je samoograničavajuća, no vrlo rijetko su zabilježeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Povišene razine CK
Često	Mišićni poremećaji, uključujući mialgiju i grčeve*
Nepoznato	Rabdomioliza

* U fazi III ispitivanja 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

U pokusima akutne toksičnosti na životinjama primjena lamivudina u vrlo visokim dozama nije dovela do toksičnosti organa. Podaci o posljedicama akutnog predoziranja u ljudi su ograničeni. Nije bilo smrtnih ishoda i bolesnici su se oporavili. Nakon predoziranja nisu zabilježeni specifični znaci ni simptomi.

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 – Antiviroci za sistemsku primjenu, 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-a.

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 mjerljiv 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 kompenziranom bolešću 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 ≥ 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 daljnjeg poboljšanja 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 premoštavajuće 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 ni 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 2. prema statusu YMDD tipa virusa.

Tablica 2.: Rezultati djelotvornosti nakon 5 godina prema statusu YMDD tipa virusa (azijska studija) NUCB3018

<i>Status YMDD mutacije HBV</i>	Ispitanici % (broj)	
	YMDD ¹	Bez-YMDD ¹
<u>Serokonverzija HbeAg</u>		
- svi bolesnici	38 (15/40)	72 (13/18)
- početni ALT ≤ 1 x GGN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- početni ALT > 2 x GGN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nemjerljiva HBV DNK</u>		
- početne vrijednosti ³	4 (2/40)	5 (1/18)
- 260. tjedan ⁴		
negativne	8 (2/25)	0
pozitivne < početnih	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivne > početnih	0	0
<u>Normalizacija ALT</u>		
- 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 mutiranim tipom virusa definirani su kao oni s $\geq 5\%$ YMDD mutiranog HBV na barem jednom od godišnjih mjerenja tijekom petogodišnjeg razdoblja. Bolesnici bez YMDD mutiranog tipa virusa definirani su kao oni s $> 95\%$ divljeg tipa 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 3. 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 3.: Porast razina ALT nakon liječenja u 2 placebom-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 s 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 mutirani HBV zabilježeno je poboljšanje nekroinflatarnog rezultata, dok se u 1/22 (5%) bolesnika stanje pogoršalo u odnosu na ono prije liječenja. Od bolesnika s YMDD mutiranim HBV, 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 mutiranog virusa HBV 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 mutiranog HBV 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 detektibilnim 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 log₁₀ kopija/ml u usporedbi s medijanom povećanja od 0,3 log₁₀ 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 HBV DNK prodorom, 159 azijskih HbeAg pozitivnih bolesnika bilo je liječeno lamivudinom i praćeno s medijanom trajanja od gotovo 30 mjeseci. Mogućnost razvoja YMDD mutiranog tipa virusa iznosila je 60% u bolesnika čije su razine HBK 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 mutiranog tipa virusa bio je 63% prema 13% s prekidom na 1000 kopija/ml (NUCB3009 i NUCB3018).

Iskustvo u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre

Placebom-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 log₁₀ 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 placebom-kontroliranom ispitivanju u 651 bolesnika s klinički kompenziranim kroničnim hepatitisom B i histološki potvrđenom fibrozom ili cirozom liječenje lamivudinom (medijan trajanja 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], bDNK 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 minimalnim znakovima 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 apsorpira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih normalno je između 80 i 85%. Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost vremena (t_{max}) do postizanja maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) je oko jedan sat. Pri terapijskim dozama, npr. 100 mg jedanput 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 srednja vrijednost volumena 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. Srednja vrijednost omjera 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

Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5 do 7 sati. Većina lijeka izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom (organski kationski transportni sustav). Bubrežnim klirensom eliminira se oko 70% lamivudina.

Posebne skupine bolesnika

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

Oštećenje funkcije 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
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid
makrogol 400
polisorbat 80
sintetski željezov oksid, žuti i crveni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 28 ili 84 filmom obloženih tableta u blisterima s dvoslojnom folijom, laminiranim polivinil kloridom.

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/114/001
EU/1/99/114/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 5 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 5 mg lamivudina

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza od 20 ml sadrži:

- 4 g saharoze
- 30 mg metilparahidroksibenzoata (E218)
- 3,6 mg propilparahidroksibenzoata (E216)
- 400 mg propilen glikola (E1520)
- 58,8 mg natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do blijedo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zeffix 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 Zeffix treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa B.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Zeffix 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 do dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod dugotrajnog se liječenja preporučuje redovna procjena kako bi se potvrdilo da je nastavak primjene odabrane terapije i dalje primjeren za bolesnika.
- U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, cirozom jetre i bolesnika s transplantiranom jetrom, ne preporučuje se prestanak liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ako se liječenje lamivudinom 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 populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Koncentracije lamivudina u serumu (AUC) povišene su u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog smanjenog bubrežnog klirensa. Dozu stoga treba smanjiti u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/minuti. U slučaju da su potrebne doze manje od 100 mg, preporuča se primjena Zeffix oralne otopine radi lakšeg doziranja (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Doziranje lijeka Zeffix za bolesnike sa smanjenim bubrežnim klirensom

Klirens kreatinina ml/min	Prva doza Zeffix oralne otopine	Doza održavanja jedanput na dan
30 do <50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do <30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do <15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

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

Bolesnici s oštećenjem 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 Zeffix u dojenčadi, djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

peroralna primjena.

Zeffix 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 Zeffix, 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

Primatelji 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 dojenčadi 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.

Pedijatrijski bolesnici

Lamivudin je primjenjivan u djece (u dobi od 2 godine i više) i adolescenata s kompenziranim 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 (D) 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 lijekom Zeffix 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 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). 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

Postoje ograničeni podatci o prijenosu HBV-a s majke na plod u trudnica koje su liječene lamivudinom. Treba slijediti standardne preporuke za imunizaciju djece 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

Zeffix se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili lijekovima koji sadrže emtricitabin (vidjeti dio 4.5).

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

Pomoćne tvari

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom saharoza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Bolesnike s dijabetesom treba upozoriti da svaka doza oralne otopine (100 mg = 20 ml) sadrži 4 g saharoze.

Propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat

Oralna otopina sadrži propil i metil parahidroksibenzoat. Te tvari mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće odgođene).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 58,8 mg natrija u 20 ml, što odgovara 2,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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 proteine u plazmi te gotovo potpune eliminacije 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 eliminacije aktivna bubrežna sekrecija putem organskog kationskog transportnog sustava, kao što je slučaj s trimetoprimom. Drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično eliminiraju tim mehanizmom i ne stupaju u interakcije s lamivudinom.

Mala je vjerojatnost da bi tvari koje se pretežno izlučuju aktivnim organskim anionskim putem ili glomerularnom filtracijom doprinijele klinički značajnim interakcijama 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

Zeffix se zbog sličnosti ne smije primjenjivati istodobno s drugim citidinskim analogima, poput emtricitabina. Osim toga, Zeffix 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 potencijalnog rizika od 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_{∞}) i 28%, 52% i 55% u C_{max} lamivudina kod odraslih osoba. Kada je moguće, izbjegavajte kroničnu istodobnu primjenu lijeka Zeffix 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. Zeffix se može primjenjivati 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 od 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 dojenčadi 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).

Disfunkcija mitohondrija

Analozi nukleozida i nukleotida su u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazali sposobnost uzrokovanja različitih stupnjeva mitohondrijskih oštećenja. Također postoje izvješća o disfunkciji mitohondrija u djece izložene nukleozidnim analogima *in utero* i/ili postnatalno (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 malaksalost i umor, infekcije dišnih puteva, nelagoda u predjelu grla i tonzila, glavobolja, bol i nelagoda u truhu, 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 100 mg.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Laktacidoza
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Angioedem
Poremećaji jetre i žuči	
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 događaja bila je samoograničavajuća, no vrlo rijetko su zabilježeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Povišene razine CK
Često	Mišićni poremećaji, uključujući mialgiju i grčeve*
Nepoznato	Rabdomioliza

* U fazi III ispitivanja 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

U pokusima akutne toksičnosti na životinjama primjena lamivudina u vrlo visokim dozama nije dovela do toksičnosti organa. Podaci o posljedicama akutnog predoziranja u ljudi su ograničeni. Nije bilo smrtnih ishoda i bolesnici su se oporavili. Nakon predoziranja nisu zabilježeni specifični znaci ni simptomi.

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 – Antiviroci za sistemsku primjenu, 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-a.

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 mjerljiv 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 učinkovitost i sigurnost

Iskustvo u bolesnika s HBeAg pozitivnim kroničnim hepatitisom B i kompenziranom bolešću 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 ≥ 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 daljnjeg poboljšanja 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 premoštavajuće 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 ni 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 2. prema statusu YMDD tipa virusa.

Tablica 2.: Rezultati djelotvornosti nakon 5 godina prema statusu YMDD tipa virusa (azijska studija) NUCB3018

<i>Status YMDD mutacije HBV</i>	Ispitanici % (broj)	
	YMDD ¹	Bez-YMDD ¹
<u>Serokonverzija HBeAg</u>		
- svi bolesnici	38 (15/40)	72 (13/18)
- početni ALT ≤ 1 x GGN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- početni ALT > 2 x GGN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nemjerljiva HBV DNK</u>		
- početne vrijednosti ³	6 (2/40)	7 (1/18)
- 260. tjedan ⁴		
negativne	8 (2/25)	0
pozitivne < početnih	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivne > početnih	0	0
<u>Normalizacija ALT</u>		
- 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 mutiranim tipom virusa definirani su kao oni ≥ 5 % YMDD mutiranog HBV na barem jednom od godišnjih mjerenja tijekom petogodišnjeg razdoblja. Bolesnici bez YMDD mutiranog tipa virusa definirani su kao oni > 95% divljeg tipa 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 3. 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 3.: 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 s 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 nekroinflamatornog rezultata. U 14/22 (64%) bolesnika koji nisu imali YMDD mutirani HBV zabilježeno je poboljšanje nekroinflamatornog rezultata, dok se u 1/22 (5%) bolesnika stanje pogoršalo u odnosu na ono prije liječenja. Od bolesnika s YMDD mutiranim HBV, 4/26 (15%) je imalo poboljšanje nekroinflamatornog 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 mutiranog virusa HBV 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 mutiranog HBV 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 log₁₀ kopija/ml u usporedbi s medijanom povećanja od 0,3 log₁₀ 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) s 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 HBV DNK prodorom, 159 azijskih HBeAg pozitivnih bolesnika bilo je liječeno lamivudinom i praćeno s medijanom trajanja od gotovo 30 mjeseci. Mogućnost razvoja YMDD mutiranog tipa virusa iznosila je 60% u bolesnika čije su razine HBK 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 mutiranog tipa virusa bio je 63% prema 13% s prekidom na 1000 kopija/ml (NUCB3009 i NUCB3018).

Iskustvo u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre

Placebom-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 log₁₀ 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 placebom-kontroliranom ispitivanju u 651 bolesnika s klinički kompenziranim kroničnim hepatitisom B i histološki potvrđenom fibrozom ili cirozom, liječenje lamivudinom (medijan trajanja 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 očitivalo 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 minimalnim znakovima 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 apsorpira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih normalno je između 80 i 85%. Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost vremena (t_{max}) do postizanja maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) je oko jedan sat. Pri terapijskim dozama, npr. 100 mg jedanput 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 srednja vrijednost volumena 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. Srednja vrijednost omjera 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

Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5 do 7 sati. Većina lijeka izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom (organski kationski transportni sustav). Bubrežnim klirensom eliminira se oko 70% lamivudina.

Posebne skupine bolesnika

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

Oštećenje funkcije 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

saharoza (20 % m/V)
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
citratna kiselina (bezvodna)
propilenglikol (E1520)
natrijev citrat
umjetna aroma jagode
umjetna aroma banane
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja: 1 mjesec

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija sadrži 240 ml oralne otopine lamivudina u neprozirnoj, bijeloj boci od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Pakiranje također sadrži polietilenski nastavak za aplikator i aplikator od 10 ml za peroralnu primjenu, koji se sastoji od polipropilenske cijevi (s oznakama za ml) i polietilenskog klipa.

Aplikator za peroralnu primjenu priložen je za precizno mjerenje propisane doze oralne otopine.

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/114/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 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

Filmom obložene tablete:

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poljska

Oralna otopina:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irska

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

VANJSKA KUTIJA ZA TABLETE: kutija s 28 tableta, kutija s 84 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 100 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu 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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/99/114/001 28 tableta
EU/1/99/114/002 84 tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zeffix 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

kutija s 28 tableta, kutija s 84 tablete

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 100 mg tablete
lamivudin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA ORALNU OTOPINU

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 5 mg/ml oralna otopina
lamivudin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 5 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:
šećer (saharozu), natrij, propilen glikol (E1520), konzervanse: metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna boca sadrži 240 ml oralne otopine
Pakiranje sadrži aplikator za primjenu kroz usta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu 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

EXP

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

**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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/99/114/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zeffix 5 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU ZA ORALNU OTOPINU

1. NAZIV LIJEKA

Zeffix 5 mg/ml oralna otopina
lamivudin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 5 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži:
šećer (saharozu), natrij, propilen glikol (E1520), konzervanse: metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedna boca sadrži 240 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu 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

EXP

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

**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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

EU/1/99/114/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zeffix 100 mg filmom obložene tablete lamivudin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

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

1. Što je Zeffix i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Zeffix je lamivudin.

Zeffix se primjenjuje za liječenje dugotrajne (kronične) infekcije hepatitisa B u odraslih bolesnika.

Zeffix 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. Zeffix 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 lijekom Zeffix 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 Zeffix. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja redovitim krvnim pretragama.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zeffix

Nemojte uzimati Zeffix

- 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 Zeffix 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 Zeffix ako Vam to nije preporučio liječnik jer postoji rizik od pogoršanja hepatitisa. Kad prestanete uzimati Zeffix, liječnik će pratiti Vaše stanje 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. Pogledajte dio 3. za dodatne informacije o tome kako uzimati Zeffix.

Zaštitite druge ljude

Infekcija hepatitisa B širi se spolnim odnosom s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). Zeffix 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 Zeffix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, i 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 reći liječniku ili ljekarniku ako počnete uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Zeffix.

Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno s lijekom Zeffix:

- 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 vlasastih stanica**

➔ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od tih lijekova.

Trudnoća

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

➔ **razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Zeffix tijekom trudnoće.

Ne prekidajte liječenje lijekom Zeffix ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Dojenje

Zeffix može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti:

➔ **razgovarajte sa svojim liječnikom** prije nego počnete uzimati Zeffix.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

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

Zeffix sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Zeffix

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

Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom

Zeffix 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 Zeffix** ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Koliku dozu lijeka uzeti

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

Vaš liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Zeffix ako imate problema s bubrežima. 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 Zeffix (100 mg) nije dovoljna za liječenje infekcije HIV-a. Ukoliko planirate promijeniti liječenje infekcije HIV-a, razgovarajte o ovoj promjeni prvo sa svojim liječnikom.

Tabletu progutajte cijelu, s malo vode. Zeffix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Zeffix nego što ste trebali

Mala je vjerojatnost ozbiljnijih problema u bolesnika koji su slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Zeffix. Ako ste slučajno uzeli preveliku dozu, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Zeffix

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.

Nemojte prestati uzimati Zeffix

Ne smijete prestati uzimati Zeffix ako Vam to nije savjetovao liječnik. Postoji rizik da se hepatitis pogorša (*pogledajte dio 2.*). Kad prestanete uzimati Zeffix, 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 koje su često zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Zeffix 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 tekst 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 primijetili ove simptome. **Prestanite uzimati Zeffix.**

Nuspojave za koje se smatra da su uzrokovane lijekom Zeffix:

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 na 10 osoba) su:

- 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 Zeffix ili tijekom terapije u slučaju pojave rezistencije na Zeffix. 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 nuspojave

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 nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zeffix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Zeffix sadrži

Djelatna tvar je lamivudin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lamivudina.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid, makrogol 400, polisorbata 80, sintetski žuti i crveni željezov oksid.

Kako Zeffix izgleda i sadržaj pakiranja

Zeffix filmom obložene tablete su dostupne u blister pakiranju s evidencijom prvog otvaranja koji sadrži 28 ili 84 tablete.

Tablete su svijetlosmeđe boje, oblika kapsule, bikonveksne, s utisnutom oznakom „GX CG5“ na jednoj strani.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Proizvođač

GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poljska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

België/ Belgique /Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel : + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксосмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg /Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique /Belgien
Tél/Tel : + 32 (0)10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
product.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
product@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 90 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél. : + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o
Tel:++385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zeffix 5 mg/ml oralna otopina lamivudin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

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

1. Što je Zeffix i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Zeffix je lamivudin.

Zeffix se primjenjuje za liječenje dugotrajne (kronične) infekcije hepatitisa B u odraslih bolesnika.

Zeffix 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. Zeffix 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 lijekom Zeffix 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 Zeffix. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja redovitim krvnim pretragama.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zeffix

Nemojte uzimati Zeffix

- 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 Zeffix ili neki drugi sličan lijek. Morate biti svjesni da je rizik povećan:

- ako ste nekad imali drugi tip bolesti jetre, naprimjer 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 Zeffix ako Vam to nije preporučio liječnik jer postoji rizik od pogoršanja hepatitisa. Kad prestanete uzimati Zeffix, liječnik će pratiti Vaše stanje 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. Pogledajte dio 3. za dodatne informacije o tome kako uzimati Zeffix.

Zaštitite druge ljude

Infekcija hepatitisa B širi se spolnim odnosom s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). Zeffix 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 Zeffix

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 reći liječniku ili ljekarniku ako počnete uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Zeffix.

Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno s lijekom Zeffix:

- lijekovi (obično tekućine) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- druge lijekove koji sadrže lamivudin, koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om** (ponekad zvanu AIDS)
- emtricitabin, koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om ili hepatitisa B**
- kladribin, koji se primjenjuje za liječenje **leukemije vlasastih stanica**

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od tih lijekova.

Trudnoća

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

→ **razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Zeffix tijekom trudnoće.

Ne prekidajte liječenje lijekom Zeffix ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Dojenje

Zeffix može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti:

→ **razgovarajte sa svojim liječnikom** prije nego počnete uzimati Zeffix.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

→ Nemoje upravljati vozilima ni strojevima osim ako niste sigurni da lijek ne utječe negativno na Vas.

Zeffix sadrži šećere, konzervanse, propilen glikol i natrij

Ako ste dijabetičar, uzmite u obzir da svaka doza lijeka Zeffix (100 mg = 20 ml) sadrži 4 g saharoze.

Zeffix sadrži saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja lijeka Zeffix. Saharozu može štetiti zubima.

Zeffix također sadrži i konzervanse (*parahidroksibenzoate*) koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži 400 mg propilenglikola u svakih 20 ml.

Ovaj lijek sadrži 58,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakih 20 ml. To odgovara 2,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

3. Kako uzimati Zeffix

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

Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom

Zeffix 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 Zeffix** ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Koliku dozu lijeka uzeti

Uobičajena doza lijeka Zeffix je 20 ml (100 mg lamivudina) jedanput na dan.

Vaš liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Zeffix ako imate problema s bubrezima.

➔ **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 Zeffix (100 mg) nije dovoljna za liječenje infekcije HIV-a. Ukoliko planirate promijeniti liječenje infekcije HIV-a, razgovarajte o ovoj promjeni prvo sa svojim liječnikom.

Zeffix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Na kraju dijela 6 ove upute pogledajte dijagram i upute kako izmjeriti i kako uzeti dozu lijeka .

Ako uzmete više lijeka Zeffix nego što ste trebali

Mala je vjerojatnost ozbiljnijih problema u bolesnika koji su slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Zeffix. Ako ste slučajno uzeli preveliku dozu, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Zeffix

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.

Nemojte prestati uzimati Zeffix

Ne smijete prestati uzimati Zeffix ako Vam to nije savjetovao liječnik. Postoji rizik da se hepatitis pogorša (*pogledajte dio 2.*). Kad prestanete uzimati Zeffix, 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 koje su često zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Zeffix 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 tekst 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 primijetili ove simptome. **Prestanite uzimati Zeffix.**

Nuspojave za koje se smatra da su uzrokovane lijekom Zeffix:

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 na 10** osoba) su:

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

- razgradnja mišićnog tkiva
- pogoršanje jetrene bolesti nakon prekida liječenja lijekom Zeffix ili tijekom terapije u slučaju pojave rezistencije na Zeffix. 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 sve liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

➔

Prijavljivanje nuspojave

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 nuspojave: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zeffix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Zeffix sadrži

Djelatna tvar je lamivudin. Jedan ml oralne otopine sadrži 5 mg lamivudina.

Drugi sastojci su: saharoza, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), citratna kiselina, propilenglikol (E1520), natrijev citrat, umjetna aroma jagode, umjetna aroma banane, pročišćena voda.

Kako Zeffix izgleda i sadržaj pakiranja

Zeffix oralna otopina dolazi u kutiji koja sadrži bijelu polietilensku bocu sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Otopina je bistra, bezbojna do blijedožute boje s okusom jagode i banane. Boca sadrži 240 ml otopine lamivudina (5 mg/ml). Pakiranje također sadrži aplikator za primjenu kroz usta s oznakama u mililitrima (ml) i nastavak za aplikator koji treba pričvrstiti na bocu prije primjene.

Proizvođač

GlaxoSmithKline Trading Services
Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje u lijeka promet

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

België/ Belgique /Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v
Tél/Tel : + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg /Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique /Belgien
Tél/Tel : + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
product.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
product@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 90 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél. : + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o
Tel:++385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

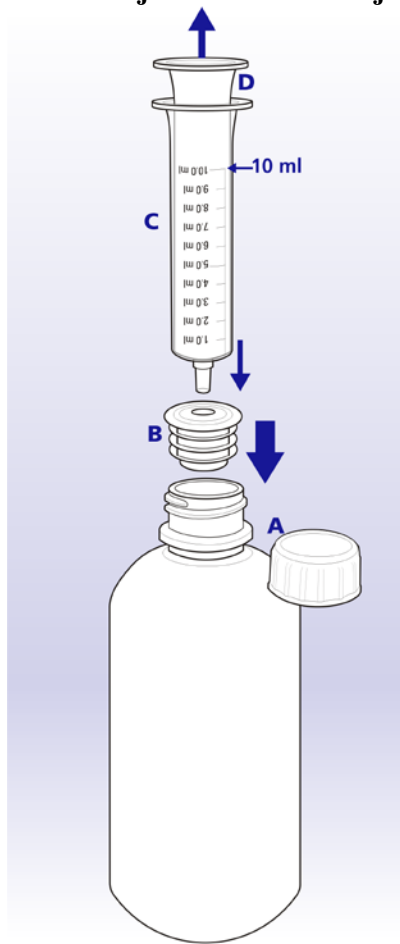
United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Kako odmjeriti dozu i uzeti lijek



Koristite aplikator za primjenu kroz usta koji se nalazi u pakiranju kako biste točno odmjerili dozu (*pogledajte i dio 3*).

Kada je aplikator pun, sadrži **10 ml otopine**.

1. **Uklonite sigurnosni zatvarač za djecu (A)**. Spremite ga na sigurno.
2. **Primite bocu. Nastavak (B) čvrsto gurnite u grlo boce koliko god je moguće.**
3. **Čvrsto umetnite aplikator (C) u nastavak.**
4. Okrenite bocu naopako.
5. **Izvlačite klip aplikatora (D) sve dok aplikator ne sadrži prvi dio Vaše pune doze.**
6. Okrenite bocu na pravu stranu. **Skinite aplikator s nastavka.**
7. **Stavite aplikator u usta**, tako da vrh aplikatora prislonite uz unutarnju stranu obraza. **Polako pritisnite klip** kako bi si dali dovoljno vremena da progutate lijek. **Nemojte prejako pritisnuti** i istisnuti tekućinu u stražnji dio grla jer biste se mogli ugušiti.
8. **Ponavljajte** korake **3** do **7** na isti način sve dok ne uzmete cijelu dozu lijeka. Naprimjer, ako je Vaša doza 20 ml, trebate uzeti 2 puna aplikatora lijeka.
9. **Izvadite aplikator iz boce i operite ga temeljito u čistoj vodi**. Neka se potpuno osuši prije ponovne primjene. Nastavak ostavite u boci.
10. **Zatvaračem čvrsto zatvorite bocu.**