

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg lamivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Tejkaramella színű, filmbevonatú, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború, megközelítőleg 11 mm x 5 mm-es, az egyik oldalán „GX CG5” bevétellel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zeffix a krónikus hepatitis B kezelésére javallt felnőtteknek, akiknek

- kompenzált májbetegségük van, igazolt aktív vírusreplikációval, tartósan emelkedett szérumban alanin aminosztransferáz (ALT) szintekkel, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladásal és/vagy fibrózissal. A lamivudin-kezelés elindítása csak akkor mérlegelhető, ha a rezisztenciával szemben nagyobb genetikai gátat biztosító alternatív antivirális gyógyszer nem áll rendelkezésre vagy nem megfelelő (lásd 5.1 pont).
- dekompenzált májbetegségük van; kombinációban alkalmazható egy lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató második gyógyszerrel (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zeffix terápiát a krónikus hepatitis B kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

A Zeffix ajánlott adagja naponta egyszer 100 mg.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében a lamivudint mindig egy másodikkal, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató gyógyszerrel kombinációban kell alkalmazni, a rezisztencia kockázatának csökkenése és a gyors vírus szupresszió elérése érdekében.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert.

- A HBeAg-pozitív, cirrhosis nélküli krónikus hepatitis B-ben (CHB) szenvedő betegek kezelését a virológiai relapsus kockázatának csökkentése érdekében a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg és HBV DNS eltűnése, valamint a HBeAb megjelenése) igazolása után legalább 6-12 hónapig vagy a HBsAg szerokonverzióig kell folytatni, vagy amíg a hatás meg nem szűnik (lásd

4.4 pont). A szérumban ALT- és HBV DNS-szinteket minden későbbi virológiai relapsus felderítése érdekében a kezelés leállítását követően rendszeresen ellenőrizni kell.

- A HBeAg-negatív (pre-core mutáns), cirrhosis nélküli CHB-ben szenvedő betegek esetében a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig vagy addig kell folytatni, amíg nincs bizonyíték a hatás megszűnésére. Elhúzódó kezelés esetén rendszeres újraértékelés ajánlott annak megerősítése érdekében, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő a beteg számára.
- Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő és májátültetésben részesült betegeknél a kezelés megszakítása nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

A lamivudin-kezelés abbahagyása esetén a betegeket időszakosan ellenőrizni kell, hogy nem tapasztalható-e a hepatitis kiújulásának jele (lásd 4.4 pont).

Klinikai rezisztencia

HBeAg-pozitív vagy HBeAg-negatív CHB-ben szenvedő betegekben a YMDD (tirozin-metionin-aszpartát-aszpartát) mutáns HBV megjelenése a lamivudinra adott terápiás válasz csökkenéséhez vezethet, amit a HBV DNS- és az ALT-szinteknek az előző kezelés alatti értékekhez képest mért emelkedése jelez. A lamivudint monoterápiában kapó betegeknél a rezisztencia kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell egy, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató alternatív gyógyszerre való áttérést, vagy egy ilyen gyógyszer hozzáadását a terápiás ajánlásoknak megfelelően, ha a szérumban HBV DNS a kezelés 24. hetében vagy azután is kimutatható marad (lásd 5.1 pont).

Olyan betegek kezelése során, akik egyidejűleg HIV-vel is fertőzöttek, és jelenleg lamivudin vagy lamivudin-zidovudin kombinált kezelést kapnak, vagy terv szerint kapni fognak, a HIV-fertőzésre előírt lamivudin adagot kell fenntartani (rendszerint 150 mg naponta kétszer, más retrovírus-ellenes szerekkel kombinálva).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A lamivudin szérumban koncentrációi (AUC) megemelkednek közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben, a csökkent vese clearance következtében. Ezért az adagolást csökkenteni kell azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance <50 ml/perc. Amennyiben 100 mg alatti adagokra van szükség, a Zeffix belsőleges oldatot kell alkalmazni (lásd alább az 1. táblázatot).

1. táblázat: A Zeffix adagolása csökkent vese clearance esetében

Kreatinin-clearance ml/perc	A Zeffix belsőleges oldat első adagja*	Fenntartó adag naponta egyszer
30 – < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 – < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 – < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*A Zeffix belsőleges oldat 5 mg/ml lamivudint tartalmaz.

Az időszakos hemodialízisre (≤ 4 órás dialízis hetenként 2-3-szor) kerülő betegekről rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a lamivudin dózisának a beteg kreatinin-clearance-éhez igazodó kezdeti csökkentését követően, az adagolás további változtatására a dialízis alatt már nincs szükség.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok, beleértve azokat is, akik végső stádiumú májbetegségben májátültetésre várnak, azt mutatják, hogy a lamivudin farmakokinetikáját nem befolyásolják lényegesen a májműködési zavarok. Ezen adatok alapján nincs szükség az adagolás megváltoztatására májkárosodásban, hacsak azt nem kíséri vesekárosodás.

Időskorúak

Idős betegeknél a normális öregedés a vele járó vesefunkció-csökkenéssel nincs klinikailag jelentős hatással a lamivudin expozícióra, kivéve azokat a betegeket, akiknél a kreatinin-clearance < 50 ml/perc.

Gyermekek és serdülők

A Zeffix biztonságosságát és hatásosságát csecsemők, gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.4 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zeffix étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis exacerbatiók

Exacerbatiók a kezelés alatt

Krónikus hepatitis B esetében a spontán exacerbatiók viszonylag gyakoriak, és jellemzően a szérum ALT-szint átmeneti emelkedésével járnak. Az antivirális kezelés elkezdése után a szérum ALT-értékek egyes betegeknél a HBV DNS-szint csökkenésének megfelelően emelkedhetnek. Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérum ALT-szinteknek ezt az emelkedését általában nem kísérte a szérum bilirubinszint emelkedése, illetve a decompensatio hepatis jelei.

A terápia megnyújtása esetén olyan HBV vírus-szubpopulációkat azonosítottak, amelyeknek csökkent a lamivudinnal szembeni érzékenyséjük (YMDD mutáns HBV). Egyes betegeknél a YMDD mutáns HBV kialakulása a hepatitis exacerbatióját okozhatja, ami főleg a szérum ALT emelkedésével és a HBV DNS ismételt megjelenésével mutatható ki (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél YMDD mutáns HBV van jelen, mérlegelni kell egy, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató alternatív gyógyszerre való áttérést, vagy egy ilyen gyógyszer hozzáadását a terápiás ajánlásoknak megfelelően (lásd 5.1 pont).

Exacerbatiók a kezelés abbahagyása után

A hepatitis B kezelést abbahagyó betegeknél a hepatitis akut exacerbatióját figyelték meg, ami rendszerint a szérum ALT-szint emelkedésével és a HBV DNS ismételt megjelenésével volt kimutatható. Azokban a kontrollos fázis III vizsgálatokban, ahol a kezelésnek nem volt aktív követési időszaka, a kezelés utáni ALT-szint-emelkedések gyakorisága (a kezdeti érték több mint 3-szorosa) magasabb volt a lamivudinnal kezelt betegeknél (21%), mint azoknál, akik placebót kaptak (8%). Mindazonáltal, azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a kezelés utáni emelkedést a bilirubinszint emelkedése kísérte, mindkét kezelési csoportban alacsony és hasonló volt (lásd a 3. táblázatot az 5.1 pontban). A lamivudinnal kezelt betegeknél a kezelést követő ALT-szint-emelkedés többsége a kezelés utáni 8. és 12. hét között jelentkezett. A legtöbb eset spontán rendeződött, azonban néhány haláleset előfordult. A Zeffix leállításánál a beteget időszakosan ellenőrizni kell mind klinikailag,

mind a szérumban májfunkciós tesztek (ALT- és bilirubinszint) értékelésével, legalább 4 hónapig és azután, amíg klinikailag indokolt.

Exacerbációk dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél

A szervátültetésen átesett és a dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek esetében nagyobb az aktív vírusreplikáció kockázata. Tekintettel az ilyen betegek marginális májfunkciójára, a lamivudin abbahagyásakor a hepatitis fellángolása vagy a hatékonyság csökkenése a kezelés alatt, komoly, sőt akár fatális dekompenzációt is okozhat. Ezeknél a betegeknél monitorozni kell a hepatitis B-vel, a máj- és vesefunkcióval, valamint az antivirális reakcióval kapcsolatos klinikai, virológiai és szerológiai paramétereket a kezelés alatt (legalább havonta egyszer), és ha a kezelést bármilyen oknál fogva abbahagyják, akkor a kezelést követően legalább 6 hónapig. A (minimálisan) ellenőrizendő laboratóriumi paraméterek: szérumban ALT, bilirubin, albumin, vér karbamid-nitrogén, kreatinin, valamint a virológiai státusz: HBV antigén/antitest, valamint szérumban HBV DNS koncentráció, amennyiben lehetséges. Azokat a betegeket, akiknél a májelégtelenség tünetei jelentkeznek a kezelés alatt vagy után, a szokásosnál gyakrabban kell monitorozni.

Azokra a betegekre vonatkozóan, akiknél a kezelés után rekurrens hepatitis jelei alakulnak ki, nincs elegendő adat a lamivudin-kezelés újraindításának előnyeire vonatkozóan.

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalis nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve. A legfontosabb jelentett mellékhatások hematológiai betegségek (anaemia, neutropenia), metabolikus betegségek (hyperlipasaemia) voltak. Beszámoltak néhány késői megjelenésű neurológiai kórképről (hypertonia, convulsio, viselkedési zavarok). A neurológiai kórképek lehetnek átmenetiek vagy maradandóak. Minden, intrauterin nukleozid- és nukleotid-analóg expozíciónak kitett gyermeknél klinikai és laboratóriumi kontrollvizsgálatot kell végezni, és mitokondriális diszfunkcióra utaló panaszok vagy tünetek esetén teljes kivizsgálásra van szükség.

Gyermekek és serdülők

A lamivudint adagolták kompenzált krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekeknek (2 éves kortól) és serdülőkorúaknak. Mindazonáltal, tekintettel a korlátozott mennyiségű adatra, a lamivudin adása ebben a betegcsoportban jelenleg nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Delta hepatitis vagy hepatitis C

Még nem igazolták a lamivudin hatásosságát egyidejűleg Delta hepatitiszrel vagy hepatitis C-vel is fertőzött betegeknél, és óvatosságot ajánlott.

Immunszuppresszív kezelések

Korlátozott mértékben vannak adatok a lamivudin használatáról HBeAg-negatív (pre-core mutáns) és olyan betegeknél, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelést kapnak, beleértve a rákellenes kemoterápiát. A lamivudin ezeknél a betegeknél csak óvatosan alkalmazható.

Monitorozás

A Zeffix-kezelés alatt a betegeket rendszeresen monitorozni kell. A szérumban ALT- és HBV DNS-szinteket 3 havonta kell ellenőrizni, és a HBeAg-pozitív betegeknél a HBeAg mérését 6 havonta kell elvégezni.

Egyidejű HIV-fertőzés

Olyan betegek kezelése során, akik egyidejűleg HIV-vel is fertőztek és pillanatnyilag kapnak, vagy terv szerint kapni fognak lamivudin vagy lamivudin-zidovudin kombinált kezelést, a HIV-fertőzésre előírt lamivudin adagot kell fenntartani (rendszerint 150 mg naponta kétszer, más retrovírus-ellenes szerekkel kombinálva). HIV-vel is fertőzött, retrovírus-ellenes terápiát nem igénylő betegeknél fennáll a HIV mutációjának kockázata, ha a lamivudint önmagában kapják a krónikus hepatitis B kezelésére.

A hepatitis B átvitele

Lamivudin kezelést kapó terhes nőkre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a hepatitis B vírus anyáról magzatra történő átvitelével kapcsolatban. A csecsemők hepatitis B vírus immunizálására szokásosan ajánlott eljárásokat kell betartani.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy nem bizonyították azt, hogy a lamivudinnal történő kezelés csökkenti a hepatitis B vírus másokra történő átvitelének kockázatát, és éppen ezért továbbra is meg kell tenni a megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket.

Gyógyszerkölsönhatások

A Zeffix nem szedhető együtt egyéb lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A metabolikus interakciók valószínűsége csekély, a korlátozott metabolizmus és plazmafehérje kötődés, valamint a változatlan hatóanyag csaknem teljes renális eliminációja miatt.

A lamivudint döntően az aktív szerves kation-kiválasztás távolítja el a szervezetből. Az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerekkel való interakció lehetőségére gondolni kell, különösen akkor, ha a fő eliminációs útvonaluk az aktív renális kiválasztás a szerves kation-transzport rendszeren keresztül, pl. a trimetoprim esetében. Más gyógyszerek (például a ranitidin, cimetidin) csak részben ürülnek ki ezen a módon, és ki is mutatták, hogy nem lépnek kölcsönhatásba a lamivudinnal.

Azok a vegyületek, amelyek döntően vagy az aktív szerves anion útvonalon keresztül vagy glomerulus filtráció útján választódnak ki, nem valószínű, hogy klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokba lépnek a lamivudinnal. 160 mg/800 mg trimetoprim/szulfametoxazol szedése mintegy 40%-kal növelte meg a lamivudin-expozíciót. A lamivudinnak nem volt hatása a trimetoprim vagy a szulfametoxazol farmakokinetikájára. Mindenesetre, ha csak a betegnek nincs vesekárosodása, nincs szükség a lamivudin adagolásának megváltoztatására.

A zidovudin C_{max} -értékének mérsékelt emelkedését (28%) észlelték lamivudinnal való együttadásakor, de a teljes expozíció (AUC) nem változott szignifikánsan. A zidovudin nem befolyásolta a lamivudin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A lamivudinnak nincs farmakokinetikai kölcsönhatása az alfa-interferonnal, ha egyidejűleg alkalmazzák a két készítményt. Nem figyeltek meg jelentős káros kölcsönhatásokat olyan betegeknél,

akik a lamivudint egyidejűleg szedték az általában használt immunszuppresszív szerekkel (pl. ciklosporin A). Ugyanakkor formális kölcsönhatási vizsgálatokat még nem végeztek.

Emtricitabin

A hasonlóság miatt a Zeffix-et nem szabad egyéb citidin-analógokkal, például emtricitabinnal együtt adni. Ezenkívül a Zeffix nem szedhető egyéb, lamivudint tartalmazó gyógyszerrel együtt (lásd 4.4 pont)

Kladribin

A lamivudin *in vitro* gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását. Ezért a lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Szorbit

Szorbit oldatok (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) 300 mg (HIV felnőtt napi adag) egyszeri adag lamivudin belsőleges oldattal történő egyidejű alkalmazása esetén a lamivudin-expozíció (AUC_{∞}) 14%-os, 32%-os és 36%-os, valamint a lamivudin C_{max} 28%-os, 52%-os és 55%-os dóziszfüggő csökkenését eredményezte felnőtteknél. Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Zeffix hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HBV vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Lamivudinnal végzett állatkísérletek nyulaknál a korai embrionális halálozás növekedését mutatták, de patkányoknál nem (lásd 5.3 pont). Embereknél kimutatták, hogy a lamivudin átjut a placentán.

Az antiretrovirális kezelésre vonatkozó terhességi regiszterből (Antiretroviral Pregnancy Registry) származó, terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról több mint 1000 vizsgálati eredmény és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló több mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett sem malformatív, sem foeto/neonatalis hatást. Ezeknek a nőknek kevesebb mint 1%-a kapott HBV ellenes kezelést, míg a többségüket nagyobb dózisú HIV-ellenes, valamint egyéb egyidejűleg szedett gyógyszerrel kezelték. A Zeffix alkalmazható terhesség alatt, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akik lamivudint kapnak, és ezt követően esnek teherbe, a lamivudin leállítása esetén gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére.

Szoptatás

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján, a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. A szoptatott csecsemőbe jutó lamivudin teljes mennyisége nagyon kevés, és emiatt nagy valószínűséggel szuboptimális antivirális hatást eredményező expozíciók alakulnak ki. Az anyai hepatitis B nem ellenjavallat a szoptatás szempontjából, ha az újszülött születéskor megfelelő hepatitis B prevencióban részesül, és nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az anyatej alacsony lamivudin-koncentrációjamellékhatásokhoz vezetne a szoptatott csecsemőnél. Ezért HBV-re lamivudint kapó szoptató anyáknál szóba jöhet a szoptatás, figyelembe véve a szoptatás előnyét a

gyermekre és a kezelés előnyét az anyára nézve. Ha a megfelelő profilaxis ellenére van HBV átvitel az anyától, meg kell fontolni a szoptatás befejezését, annak érdekében, hogy csökkenjen a lamivudin-rezisztens mutánsok megjelenésének kockázata a csecsemőnél.

Termékenység

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban nem észleltek a hímek és a nőstények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

Mitokondriális diszfunkció:

A nukleozid- és nukleotid-analógok bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak *in vitro* és *in vivo* körülmények között egyaránt. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalis nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy rossz közérzet és fáradtságérzet előfordulásáról számoltak be lamivudin-kezelés során. A beteg klinikai státuszát és a lamivudin mellékhatás-profilját figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások és laboratóriumi eltérések (az ALT és CPK emelkedése kivételével, lásd alább) hasonlóak voltak a placebóval és lamivudinnal kezelt betegekben. A leggyakoribb mellékhatások, amelyekről beszámoltak, a következők voltak: rossz közérzet és fáradtság, légúti fertőzések, torok- és mandula-panaszok, fejfájás, hasi diszkomfort és fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Csak azok a mellékhatások kaptak gyakorisági besorolást, amelyeknek legalábbis valószínű az oki összefüggése a lamivudinnal. A gyakorisági definíciók: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A mellékhatások gyakorisági kategóriái főként a klinikai vizsgálatok tapasztalatain alapulnak, amelyekbe összesen 1171, krónikus hepatitis B-ben szenvedő és 100 mg lamivudint kapó beteget vontak be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Tejsavas acidosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Angio-oedema
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori	ALT-emelkedés (lásd 4.4 pont)
Hepatitis exacerbatiókról, amelyeket főleg a szérum ALT-értékek emelkedése jelzett, a kezelés során („on treatment”), valamint a lamivudin megvonása után számoltak be. A legtöbb eset magától gyógyult, ugyanakkor nagyon ritkán haláleset is előfordult (lásd 4.4 pont).	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Bőrkiütés, viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	CPK-emelkedés
Gyakori	Izombetegségek, beleértve a myalgiát és a görcsöket*
Nem ismert	Rhabdomyolysis

*A fázis III vizsgálatokban a lamivudin-csoportban észlelt gyakoriság nem volt nagyobb a placebo-csoportban megfigyelnél.

Gyermekek és serdülők

A 2-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat alapján a felnőttekhez képest nem merültek fel újabb biztonságossági kérdések.

Egyéb különleges betegcsoportok

HIV-fertőzött betegeknél leírtak pancreatitis és perifériás neuropathia (vagy paresthesia) eseteket. Krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegek esetében nem találtak különbséget ezen jelenségek előfordulásában a placeboval, illetve a lamivudinnal kezelt betegek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Akut állatkísérletekben a lamivudin nagyon nagy adagjainak alkalmazása nem járt semmilyen szervi toxicitással. Emberben az akut túlادagolás következményeiről korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Fatális esetek nem fordultak elő, és a betegek meggyógyultak. Az ilyen túlادagolást követően nem találtak specifikus jeleket vagy tüneteket.

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és szükség szerint standard szupportív terápiát kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, folyamatos hemodialízis végezhető a túlادagolás kezelésére, bár ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport – Szisztémás vírusellenes szerek, nukleozid és nukleotid reverz-transzkriptáz-gátlók, ATC kód: J05A F05

Hatásmechanizmus

A lamivudin vírusellenes szer, amely aktív a hepatitis B vírus ellen minden vizsgált sejtenyészetben és a kísérletekben megfertőzött állatokban.

A lamivudin mind a fertőzött, mind a nem-fertőzött sejtekben trifoszfát (TP) származékká alakul, amely az anyavegyület aktív formája. A trifoszfát intracelluláris felezési ideje hepatocytákban 17-19 óra *in vitro*. A lamivudin-TP a HBV vírus polimeráz szubsztrátjaként hat.

A további vírus DNS képződést blokkolja a lamivudin-TP beépülése a láncba és az ezt követő lánctermináció.

A lamivudin-TP a normális celluláris dezoxinukleotid metabolizmust nem befolyásolja. Az emlősök alfa és béta DNS-polimerázainak is csak gyenge inhibitora. Továbbá, a lamivudin-TP-nek csekély hatása van emlősökben a sejtek DNS-tartalmára.

A mitokondriális struktúrára és a DNS-tartalomra, valamint -funkcióra kifejtett esetleges hatásának vizsgálata során a lamivudinnak nem volt értékelhető toxikus hatása. Nagyon kicsi az esély arra, hogy csökkentse a mitokondriális DNS-tartalmat, nem épül be tartósan a mitokondriális DNS-be és nem gátolja a mitokondriális DNS gamma-polimerázt sem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Tapasztalatok HBeAg-pozitív CHB-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatban

Kontrollált vizsgálatokban az 1 éves lamivudin terápia szignifikánsan gátolta a HBV DNS replikációt (a betegek 34-57%-ában a kimutathatósági határ alatt volt (Abbott Genostics oldat hibridizációs vizsgálat, LLOD <1,6 pg/ml), normalizálta az ALT-szintet (a betegek 40-72%-ában), HBeAg-szerokonverziót indukált (a HBeAg eltűnése és a HBeAb megjelenése a HBV DNS eltűnésével [konvencionális értékelés esetén] a betegek 16-18%-ában), javította a hisztológiát (a betegek 38-52%-ában a Knodell Hisztológiai Aktivitás Index [HAI] ≥ 2 ponttal csökkent), és csökkentette a fibrosis progresszióját (a betegek 3-17%-ában), valamint a cirrhosis progresszióját.

Azoknál a betegeknél, akikben nem sikerült a HBeAg szerokonverziót elérni az első 1 éves ellenőrzött vizsgálatokban, az újabb két évig folytatott lamivudin kezelés az áthidaló fibrosis további javulását eredményezte. A májgyulladás a YMDD mutáns HBV-s betegeknél 41/82 esetben (50%) javult, és a YMDD mutáns HBV nélküli betegeknél 40/56 esetben (71%). Az áthidaló fibrosis javulása a YMDD mutáns nélküli betegeknél 19/30 esetben (63%), és a mutánsos betegeknél 22/44 esetben (50%) fordult elő. A YMDD mutáns nélküli betegek 5%-ánál (3/56) és a YMDD mutánsos betegek 13%-ánál (11/82) súlyosbodott a májgyulladás a kezelés előtti állapothoz képest. A cirrhosis kialakulását a YMDD mutánsos betegek között 4/68 esetben (6%) észlelték, míg a mutáns nélküli betegek közül egy sem került a cirrhosis állapotába.

Egy ázsiai betegeken hosszan tartó kezeléssel végzett vizsgálatban (NUCB3018) a HBeAg szerokonverziós ráta és az ALT normalizációs ráta az 5 éves kezelési periódus végén 48% (28/58), illetve 47% (15/32) volt. A HBeAg szerokonverzió gyakoribb volt a magasabb ALT-szinttel rendelkező betegeknél; azoknak a betegeknél, akiknél a kiinduláskor az ALT több volt, mint az ULN kétszerese, 77%-ánál (20/26) volt szerokonverzió. Az 5. év végén minden betegben mérhetetlenek és a kezelés előttinél alacsonyabbak voltak a HBV DNS szintek.

A YMDD mutánsal kapcsolatos vizsgálat további eredményeit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: 5 éves hatékonysági eredmények a YMDD státus szerint (ázsiai vizsgálat) NUCB3018

<i>YMDD mutáns HBV státus</i>	Betegek, % (szám)	
	YMDD ¹	Non-YMDD ¹
<u>HBeAg szerokonverzió</u>		
- Összes beteg	38 (15/40)	72 (13/18)
- Kiindulási ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Kiindulási ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nem mérhető HBV DNS</u>		
- Kiindulási ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. hét ⁴ negatív	8 (2/25)	0
pozitív < kiindulási	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitív > kiindulási	0	0
<u>ALT normalizáció</u>		
- Kiindulási normális	28 (11/40)	33 (6/18)
normális felett	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. hét normális	46 (13/28)	50 (2/4)
normális felett < kiindulási	21 (6/28)	0
normális felett > kiindulási	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Azok a betegek kerültek a YMDD mutáns csoportba, akikben ≥5% volt a YMDD mutáns HBV az 5 éves időszak minden mérési időpontjában. A non-YMDD mutáns kategóriába sorolt betegekben >95% volt a vad típusú HBV az 5 éves időszak minden mérési időpontjában.

2 A normális érték felső határa

3 Abbott Genostics oldat hibridizációs vizsgálat (LLOD <1,6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex vizsgálat (LLOD 0,7 mEq/ml)

A YMDD státussal kapcsolatos összehasonlító adatok is rendelkezésre álltak a szövettani értékeléshez, de legfeljebb 3 éves időtartamra. A YMDD mutáns HBV-s betegeknél 18/39 esetben (46%) volt javulás a necroinflammatorikus aktivitásban, és 9/39 esetben (23%) volt rosszabbodás. A mutáns nélküli betegeknél 20/27 (74%) esetben volt javulás a necroinflammatorikus aktivitásban, és 2/27 esetben (7%) volt rosszabbodás.

A HBeAg szerokonverziót követően a szerológiai válasz és a klinikai javulás általában tartósan fennmarad a lamivudin leállítását után. Mindazonáltal relapsus előfordulhat a szerokonverziót követően. Egy hosszú távú követéses vizsgálatban, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél már korábban megtörtént a szerokonverzió, és a lamivudint leállították, a betegek 39%-ánál fordult elő késői virológiai relapsus. Ezért a HBeAg szerokonverziót követően a betegeket időszakonként ellenőrizni kell annak megállapítására, hogy a szerológiai és a klinikai hatás megmaradt. Azoknál a betegeknél, akikben az elhúzódó szerológiai válasz nem tartható fent, mérlegelni kell az újabb kezelést

vagy lamivudinnal vagy egy alternatív antivirális szerrel annak érdekében, hogy újra elérjék a HBV klinikai kontrollját.

Az egy éves kezelés befejezése után legfeljebb 16 hétig végzett utánkövetés során a lamivudinnal kezelt betegekben gyakrabban mértek a kezelés után emelkedett ALT-szinteket, mint azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak. A 3. táblázatban összehasonlították a kezelés utáni emelkedett ALT-értékeket az 52. és 68. hét között a lamivudin szedését az 52. héten befejező betegeknél és azoknál, akik ugyanazon vizsgálat során placebót kaptak. Azon betegek aránya, akiknél a kezelés utáni ALT emelkedés a bilirubinszint emelkedésével társult, alacsony volt és hasonló a lamivudint vagy placebót kapó csoportokban.

3. táblázat: Kezelés utáni ALT emelkedések 2 placebo kontrollos vizsgálatban, felnőttekben

Kóros érték	Emelkedett ALT-értékekkel rendelkező betegek/ Megfigyelt betegek*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2 x kiindulási érték	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT \geq 3 x kiindulási érték [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT \geq 2 x kiindulási érték és az abszolút ALT > 500 NE/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT \geq 2 x kiindulási érték; bilirubin > 2 x ULN és \geq 2 x kiindulási érték	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Minden beteg egy vagy több kategóriában szerepelhet.

[†]A módosított WHO besorolás szerint a 3-as fokozatú toxicitásnak felel meg.

ULN=a normális érték felső határa

Tapasztalatok HBeAg-negatív CHB-ben szenvedő betegekkel kapcsolatban

A kezdeti adatok szerint a lamivudin hatékonysága hasonló a HBeAg-negatív CHB-ben és a HBeAg-pozitív CHB-ben szenvedő betegekben, miszerint a betegek 71%-ánál csökkent a HBV DNS a kimutathatósági határ alá, 67%-ánál normalizálódott az ALT, és 38%-ánál javult a HAI, egy éves kezelés után. A lamivudin kezelés abbahagyása után a betegek többségénél (70%) visszatért a vírusreplikáció. Az adatok egy hosszan tartó kezeléssel végzett vizsgálatból származnak, amelyben HBeAg-negatív betegek lamivudint kaptak (NUCAB3017). Ebben a vizsgálatban 2 éves kezelés után az ALT normalizáció és a nem mérhető HBV DNS 69-ből 30 betegnél (43%), illetve 68-ből 32 betegnél (47%) fordult elő, és a necroinflammatorikus pontérték 49-ből 18 betegben javult (37%). A YMDD mutáns HBV nélküli betegeknél 14/22 esetben (64%) volt javulás a necroinflammatorikus pontértékben, és 22-ből 1 beteg (5%) állapota rosszabbodott a kezelés előttihez képest. A mutánsos betegeknél 4/26 esetben (15%) mutatkozott javulás a necroinflammatorikus pontértékben, és 26-ből 8 beteg (31%) állapota rosszabbodott a kezelés előttihez képest. Egyik csoportban sem került egy beteg sem a cirrhosis állapotába.

A YMDD mutáns HBV kialakulásának gyakorisága és befolyása a terápiás válaszra

A lamivudin monoterápia egy éves kezelés után a YMDD mutáns HBV szelekcióját eredményezte a betegek közel 24%-ánál, ez az arány 69%-ra növekedett 5 éves kezelés után. A YMDD mutáns HBV megjelenése némely betegnél a csökkent terápiás válasszal függ össze, amit az előzetes kezelés alatt mértnél magasabb HBV DNS szintek és ALT emelkedés, a hepatitis betegség jeleinek és tüneteinek rosszabbodása és/vagy a romló necroinflammatorikus máj-leletek igazolnak. Figyelembe véve az YMDD mutáns HBV kockázatát, a lamivudin monoterápia fenntartása nem megfelelő azoknál a betegeknél, akiknél a szérumban HBV DNS a kezelés 24. hetében vagy azután is kimutatható marad (lásd 4.4 pont).

Egy kettős-vak vizsgálatban, melyet YMDD mutáns HBV-s CHB-ben szenvedő betegeken végeztek (NUC20904), és a lamivudinra gyenge volt a virológiai és biokémiai válasz (n=95), az adefovir-dipivoxil hozzáadása naponta egyszer 10 mg adagban az 52 hét óta szedett 100 mg lamivudinhoz, azt

eredményezte, hogy a HBV DNS átlagban 4,6 log₁₀ kópia/ml-rel csökkent, míg a lamivudin monoterápiában részesülő betegeknek az átlagos emelkedés 0,3 log₁₀ kópia/ml volt. Az ALT-szint normalizálódott a kombinált kezelésben részesülők 31%-ánál (14/45), szemben a csak lamivudint szedők 6%-ával (3/47). A vírus szuppresszió a kombinált terápia során a kezelés második évében a 104. hétig megmaradt (NUC20917 követéses vizsgálat) azoknál a betegeknek, akiknél további javulás volt a virológiai és biokémiai válasz tekintetében.

Egy, a HBV DNS áttörésével kapcsolatos tényezők meghatározása céljából végzett retrospektív vizsgálatban, 159 ázsiai HbeAg-pozitív beteg részesült lamivudin-kezelésben, és a nyomonkövetés medián időtartama közel 30 hónap volt. Azoknál, akiknél a HBV DNS-szint a lamivudin-kezelés 6. hónapjában (24. hét) 200 kópia/ml-nél magasabb volt, 60% volt a valószínűsége a YMDD mutáns kialakulásának, szemben az azoknál tapasztalt 8%-kal, akiknél a HBV DNS-szint 24 hetes lamivudin-kezelés után 200 kópia/ml alatt volt. A YMDD mutáns kialakulásának a kockázata 63% vs. 13% volt, 1000 kópia/ml határértékkel (NUCB3009 és NUCB3018).

Tapasztalatok dekompenzált májbetegségben szenvedőkkel kapcsolatban

A placebo-kontrollos vizsgálatokat nem találták megfelelőnek dekompenzált májbetegségben szenvedőkben, így ilyen vizsgálatok nem történtek. Nem kontrollált vizsgálatokban, ahol a lamivudint májátültetés előtt és alatt adták, sikeres HBV DNS szuppressziót és ALT normalizálódást igazoltak. Amikor a lamivudin adását folytatták a transzplantációt követően, csökkent a transzplantatum HBV reinfekciója, fokozódott a HBsAg veszteség, és 76-100% volt az egyéves túlélési arány.

Ahogy előrelátható volt az egyidejű immunuszuppresszió miatt, az YMDD mutáns HBV kialakulásának aránya 52 hetes kezelés után magasabb (36-64%) volt a májtranszplantáltaknál, mint a megfelelő immunitással rendelkező CHB-ben szenvedőknek (14-32%).

Negyven beteget (HbeAg-negatív vagy HbeAg-pozitív) dekompenzált májbetegséggel vagy májátültetés után kiújuló HBV-vel és YMDD mutánsal, bevontak az NUC20904 vizsgálat egyik nyílt karjába. Naponta egyszer 10 mg adefovir-dipivoxil hozzáadása a 100 mg-os adaggal 52 héten keresztül folytatott lamivudin-kezeléshez, a HBV DNS 4,6 log₁₀ kópia/ml medián mértékű csökkenését eredményezte. A májfunkció javulása is látható volt egyéves kezelés után. Ez a mértékű vírus szuppresszió a kombinált kezeléssel a kezelés második évében a 104. hétig fennmaradt (NUC20917 követéses vizsgálat), és a legtöbb betegnél javultak a májfunkciós markerek, és a betegek tovább élvezték a klinikai előnyöket.

Tapasztalatok előrehaladott fibrosissal vagy cirrhosisal járó CHB-ben szenvedő betegekkel kapcsolatban

Egy placebo kontrollos vizsgálatban 651 betegnél, akiknek klinikailag kompenzált krónikus hepatitis B-je volt és a fibrosist vagy a cirrhosist szövettanilag igazolták, a lamivudin-kezelés (32 hónapos átlagos időtartammal) szignifikánsan csökkentette a betegség általános progresszióját (34/436 eset, 7,8% a lamivudin csoportban versus 38/215 eset, 17,7% a placebo csoportban, p=0,001), amit az mutatott, hogy szignifikánsan csökkent azon betegek aránya, akikben megemelkedett a Child-Pugh pontérték (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023), vagy hepatocellularis carcinoma fejlődött ki (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). A betegség általános progressziója gyakoribb volt a lamivudin csoport azon betegeinél, akikben mérhető volt a YMDD mutáns HBV DNS (23/209, 11%), azokhoz viszonyítva, akikben nem volt mérhető YMDD mutáns HBV (11/221, 5%). Mindazonáltal, a lamivudin csoport YMDD-s betegeinél a betegség előrehaladása ritkábban jelentkezett, mint a placebo csoportban (23/209, 11%, illetve 38/214, 18%). Igazolt HBeAg szerokonverzió a lamivudinnal kezelték között 47%-ban fordult elő (118/252), és a lamivudinnal kezelt betegek 93%-a (320/345) lett HBV-negatív (VERSANT [1. verzió], bDNS vizsgálat, LLOD <0,7 mEq/ml) a vizsgálat során.

Tapasztalatok gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatban

Kompenzált CHB-ben szenvedő gyermekek és serdülők lamivudint kaptak egy placebo-kontrollos vizsgálat során, melyben 286, 2 és 17 év közötti beteg vett részt. Elsősorban minimális hepatitis B-ben szenvedő gyermekekből állt ez a populáció. Gyermekeknek 2-től 11 éves korig az alkalmazott dózis

3 mg/kg volt naponta egyszer (napi maximális adag 100 mg), serdülőknek 12 éves kortól pedig naponta egyszer 100 mg. Ez a dózis további alátámasztásra szorul. A placebót és lamivudint szedő csoport között a HBeAg szerokonverziós rátában (a HBeAg és HBV DNS eltűnése és a HBeAb megjelenése) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (egy év utáni értékek 13% (12/95) a placebo csoportban versus 22% (42/191) a lamivudin csoportban; $p=0,057$). Az YMDD mutáns HBV előfordulása hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, az 52. héten mért 19%-tól egészen a 24 hónapon keresztül folyamatos kezelésben részesült betegeknel észlelt 45%-ig.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lamivudin jól felszívódik a gyomor-béltraktusból és biohasznosulása orálisan felnőttekben általában 80-85%. Az orális bevételt követően a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) kialakulásához szükséges idő (t_{max}) kb. egy óra. Terápiás adagok, tehát napi egyszeri 100 mg esetén a C_{max} 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ körül van, és az alsó értékek 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$ között voltak.

A lamivudin étkezés közben való bevétele a t_{max} elhúzóásával és alacsonyabb C_{max} értékkel járt (max. 47%-os csökkenés). Ugyanakkor a felszívódott lamivudin mennyisége (az AUC alapján) nem változott, ezért a lamivudint táplálékkal vagy anélkül is be lehet venni.

Eloszlás

Intravénás vizsgálatok alapján az eloszlási térfogat középértéke 1,3 l/ttkg. A lamivudin lineáris farmakokinetikát mutat a terápiás dózistartományban, és alacsony a plazmafehérje-kötődése az albuminhoz. Korlátozott számú adat azt mutatja, hogy a lamivudin bejut a központi idegrendszerbe, és eléri a cerebrospinalis folyadékot (CSF). A lamivudin átlagos CSF/szérum koncentráció aránya 2-4 órával az orális bevételt követően mintegy 0,12 volt.

Biotranszformáció

A lamivudin elsősorban a vesén keresztül ürül, változatlan formában. A metabolikus interakciók valószínűsége a lamivudinnal csekély, mivel a májban történő metabolizmus kismértékű (5-10%), valamint kötődése a plazmafehérjékhez alacsony.

Elimináció

A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e 0,3 l/óra/ttkg. A megfigyelt eliminációs felezési idő 5-7 óra. A lamivudin legnagyobb része változatlan formában választódik ki a vizelettel, glomerulus filtrációval és aktív szekrécióval (a szerves kation-transzport rendszeren keresztül). A lamivudin mintegy 70%-ban a vesén keresztül eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegekben végzett vizsgálatok szerint a lamivudin eliminációját befolyásolja a veseműködés zavara. Szükség van az adag csökkentésére azoknál a betegeknel, akikben a kreatinin-clearance <50 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás nem befolyásolja a lamivudin farmakokinetikáját. Májátültetésen átesett betegekben nyert korlátozott adatok szerint a májfunkció beszűkülése nem befolyásolja szignifikánsan a lamivudin farmakokinetikáját, hacsak azt nem kíséri veseelégtelenség is.

Idős betegekben a lamivudin farmakokinetikája azt mutatja, hogy a normális öregedés, a vele járó vesefunkció csökkenéssel nincs klinikailag szignifikáns hatással a lamivudin expozícióra, kivéve azokat a beteget, akikben a kreatinin-clearance <50 ml/perc (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokban végzett toxicitási vizsgálatokban a lamivudin nagy adagjai sem okoztak semmilyen súlyosabb szervkárosodást. A legmagasabb dózisszinteknél a máj- és vesefunkció paramétereai minimálisan változtak, és a máj tömege esetenként csökkent. A vörösvértest- és neutrophilszám csökkenése volt az a hatás, aminek leginkább lehet klinikai jelentősége. Ezek az események ritkán fordultak elő a klinikai vizsgálatok során.

A lamivudin nem volt mutagén a baktérium-tesztekben, de mint számos nukleozid-analóg, aktivitást mutatott egy *in vitro* citogenetikai teszt, valamint az egér-lymphoma teszt során. A lamivudin nem volt genotoxikus *in vivo*, a feltételezett klinikai plazmaszinteket mintegy 60-70-szeresen meghaladó adagokban. Mivel a lamivudin *in vitro* mutagén hatását nem lehetett igazolni *in vivo* tesztekkel, valószínűleg a lamivudin nem jelenthet genotoxikus kockázatot a kezelést kapó betegeknek.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak teratogenitást, és nem észleltek hatást a hímek és nőtények fertilitására. A lamivudin korai magzatelhalást indukál, amikor vemhes nyulaknak adják az emberben elérhető expozíciós szinteknek megfelelő adagolásban, de patkányoknál nem, még igen magas szisztémás expozíció esetén sem.

A lamivudinnal patkányokban és egerekben végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok sem mutattak semmilyen karcinogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz
Karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid
Makrogol 400
Poliszorbát 80
Szintetikus sárga és vörös vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 vagy 84 filmtabletta polivinil-kloriddal laminált alumínium/alumínium buboréksomagolásban, faltartonban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. július 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 5 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 5 mg lamivudint tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

Tartalmaz még 20 milliliteres adagonként:

- 4 g szacharózt
- 30 mg metil-parahidroxibenzoátot (E218)
- 3,6 mg propil-parahidroxibenzoátot (E216)
- 400 mg propilénglikolt (E1520)
- 58,8 mg nátriumot.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zeffix a krónikus hepatitis B kezelésére javallt felnőtteknek, akiknek

- kompenzált májbetegségük van, igazolt aktív vírusreplikációval, tartósan emelkedett szérumban alanin aminoszferáz (ALT) szintekkel, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladásal és/vagy fibrózissal. A lamivudin-kezelés elindítása csak akkor mérlegelhető, ha a rezisztenciával szemben nagyobb genetikai gátat biztosító alternatív antivirális gyógyszer nem áll rendelkezésre vagy nem megfelelő (lásd 5.1 pont).
- dekompenzált májbetegségük van; kombinációban alkalmazható egy lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató második gyógyszerrel (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zeffix terápiát a krónikus hepatitis B kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

A Zeffix ajánlott adagja naponta egyszer 100 mg.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetében a lamivudint mindig egy második, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató gyógyszerrel kombinációban kell alkalmazni, a rezisztencia kockázatának csökkenése és a gyors vírus szuppresszió elérése érdekében.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert.

- A HBeAg-pozitív, cirrhosis nélküli krónikus hepatitis B-ben (CHB) szenvedő betegek kezelését a virológiai relapsus kockázatának csökkentése érdekében a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg és HBV DNS eltűnése, valamint a HBeAb megjelenése) igazolása után legalább 6-12 hónapig vagy a HBsAg szerokonverzióig kell folytatni, vagy amíg a hatás meg nem szűnik (lásd 4.4 pont). A szérumban ALT- és HBV DNS-szinteket minden késői virológiai relapsus felderítése érdekében a kezelés leállítását követően rendszeresen ellenőrizni kell.
- A HBeAg-negatív (pre-core mutáns), cirrhosis nélküli CHB-ben szenvedő betegek esetében a kezelést legalább a HBsAg szerokonverzióig vagy addig kell folytatni, amíg nincs bizonyíték a hatás megszűnésére. Elhúzódó kezelés esetén rendszeres újraértékelés ajánlott annak megerősítése érdekében, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő a beteg számára.
- Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő és májátültetésben részesült betegeknél a kezelés megszakítása nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

A lamivudin-kezelés abbahagyása esetén a betegeket időszakosan ellenőrizni kell, hogy nem tapasztalható-e a hepatitis kiújulásának jele (lásd 4.4 pont).

Klinikai rezisztencia

HBeAg-pozitív vagy HBeAg-negatív CHB-ben szenvedő betegekben a YMDD (tirozin-metionin-aszpartát-aszpartát) mutáns HBV megjelenése a lamivudinnal adott terápiás válasz csökkenéséhez vezethet, amit a HBV DNS- és az ALT-szinteknek az előző kezelés alatti értékekhez képest mért emelkedése jelez. A lamivudint monoterápiában kapó betegeknél a rezisztencia kockázatának csökkentése érdekében mérlegelni kell egy, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató alternatív gyógyszerre való áttérést, vagy egy ilyen gyógyszer hozzáadását a terápiás ajánlásoknak megfelelően, ha a szérumban HBV DNS a kezelés 24. hetében vagy azután is kimutatható marad (lásd 5.1 pont).

Olyan betegek kezelése során, akik egyidejűleg HIV-vel is fertőzöttek, és jelenleg lamivudin vagy lamivudin-zidovudin kombinált kezelést kapnak, vagy terv szerint kapni fognak, a HIV-fertőzésre előírt lamivudin adagot kell fenntartani (rendszerint 150 mg naponta kétszer, más retrovírus-ellenes szerekkel kombinálva).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A lamivudin szérumban koncentrációi (AUC) megemelkednek közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben, a csökkent vese clearance következtében. Ezért az adagolást csökkenteni kell azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance <50 ml/perc. Amennyiben 100 mg alatti adagokra van szükség, a Zeffix belsőleges oldatot kell alkalmazni (lásd alább az 1. táblázatot).

1. táblázat: A Zeffix adagolása csökkent vese clearance esetében

Kreatinin-clearance ml/perc	A Zeffix felsőleges oldat első adagja	Fenntartó adag naponta egyszer
30 – < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 – < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 – < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Az időszakos hemodialízisre (≤ 4 órás dialízis hetenként 2-3-szor) kerülő betegekről rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a lamivudin dózisának a beteg kreatinin-clearance-éhez igazodó kezdeti csökkentését követően, az adagolás további változtatására a dialízis alatt már nincs szükség.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok, beleértve azokat is, akik végső stádiumú májbetegségben májátültetésre várnak, azt mutatják, hogy a lamivudin farmakokinetikáját nem befolyásolják lényegesen a májműködési zavarok. Ezen adatok alapján nincs szükség az adagolás megváltoztatására májkárosodásban, hacsak azt nem kíséri vesekárosodás.

Időskorúak

Idős betegeknél a normális öregedés a vele járó vesefunkció-csökkenéssel nincs klinikailag jelentős hatással a lamivudin expozícióra, kivéve azokat a betegeket, akiknél a kreatinin-clearance < 50 ml/perc.

Gyermekek és serdülők

A Zeffix biztonságosságát és hatásosságát csecsemők, gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.4 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zeffix étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis exacerbatiók

Exacerbatiók a kezelés alatt

Krónikus hepatitis B esetében a spontán exacerbatiók viszonylag gyakoriak, és jellemzően a szérumban ALT-szint átmeneti emelkedésével járnak. Az antivirális kezelés elkezdése után a szérumban ALT-értékek egyes betegeknél a HBV DNS-szint csökkenésének megfelelően emelkedhetnek. Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a szérumban ALT-szinteknek ezt az emelkedését általában nem kíséri a szérumban bilirubinszint emelkedése, illetve a decompensatio hepatis jelei.

A terápia megnyújtása esetén olyan HBV vírus-szubpopulációkat azonosítottak, amelyeknek csökkent a lamivudinnal szembeni érzékenyséjük (YMDD mutáns HBV). Egyes betegeknek a YMDD mutáns HBV kialakulása a hepatitis exacerbációját okozhatja, ami főleg a szérum ALT emelkedésével és a HBV DNS ismételt megjelenésével mutatható ki (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknek, akiknél YMDD mutáns HBV van jelen, mérlegelni kell egy, a lamivudinnal szemben keresztrezisztenciát nem mutató alternatív gyógyszerre való áttérés, vagy egy ilyen gyógyszer hozzáadását a terápiás ajánlásoknak megfelelően (lásd 5.1 pont).

Exacerbációk a kezelés abbahagyása után

A hepatitis B kezelést abbahagyó betegeknek a hepatitis akut exacerbációját figyelték meg, ami rendszerint a szérum ALT-szint emelkedésével és a HBV DNS ismételt megjelenésével volt kimutatható. Azokban a kontrollos fázis III vizsgálatokban, ahol a kezelésnek nem volt aktív követési időszaka, a kezelés utáni ALT-szint-emelkedések gyakorisága (a kezdeti érték több mint 3-szoros) magasabb volt a lamivudinnal kezelt betegeknek (21%), mint azoknál, akik placebót kaptak (8%). Mindazonáltal, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelés utáni emelkedést a bilirubinszint emelkedése kísérte, mindkét kezelési csoportban alacsony és hasonló volt (lásd a 3. táblázatot az 5.1 pontban). A lamivudinnal kezelt betegeknek a kezelést követő ALT-szint-emelkedés többsége a kezelés utáni 8. és 12. hét között jelentkezett. A legtöbb eset spontán rendeződött, azonban néhány haláleset előfordult. A Zeffix leállítása esetén a beteget időszakosan ellenőrizni kell mind klinikailag, mind a szérum májfunkciós tesztek (ALT- és bilirubinszint) értékelésével, legalább 4 hónapig és azután, amíg klinikailag indokolt.

Exacerbációk dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknek

A szervátültetésen átesett és a dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegek esetében nagyobb az aktív vírusreplikáció kockázata. Tekintettel az ilyen betegek marginális májfunkciójára, a lamivudin abbahagyásakor a hepatitis fellángolása vagy a hatékonyság csökkenése a kezelés alatt, komoly, sőt akár fatális dekompenzációt is okozhat. Ezeknél a betegeknek monitorozni kell a hepatitis B-vel, a máj- és vesefunkcióval, valamint az antivirális reakcióval kapcsolatos klinikai, virológiai és szerológiai paramétereket a kezelés alatt (legalább havonta egyszer), és ha a kezelést bármilyen oknál fogva abbahagyják, akkor a kezelést követően legalább 6 hónapig. A (minimálisan) ellenőrizendő laboratóriumi paraméterek: szérum ALT, bilirubin, albumin, vér karbamid-nitrogén, kreatinin, valamint a virológiai státusz: HBV antigén/antitest, valamint szérum HBV DNS koncentráció, amennyiben lehetséges. Azokat a betegeket, akiknél a májelégtelenség tünetei jelentkeznek a kezelés alatt vagy után, a szokásosnál gyakrabban kell monitorozni.

Azokra a betegekre vonatkozóan, akiknél a kezelés után rekurrens hepatitis jelei alakulnak ki, nincs elegendő adat a lamivudin-kezelés újraindításának előnyeit illetően.

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalis nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve. A legfontosabb jelentett mellékhatások hematológiai betegségek (anaemia, neutropenia), metabolikus betegségek (hyperlipasaemia) voltak. Beszámoltak néhány késői megjelenésű neurológiai kórképről (hypertonia, convulsio, viselkedési zavarok). A neurológiai kórképek lehetnek átmenetiek vagy maradandóak. Minden, intrauterin nukleozid- és nukleotid-analóg expozíciónak kitett gyermeknél klinikai és laboratóriumi kontrollvizsgálatot kell végezni, és mitokondriális diszfunkcióra utaló panaszok vagy tünetek esetén teljes kivizsgálásra van szükség.

Gyermekek és serdülők

A lamivudint adagolták kompenzált krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekeknek (2 éves kortól) és serdülőkorúaknak. Mindazonáltal, tekintettel a korlátozott mennyiségű adatra, a lamivudin adása ebben a betegcsoportban jelenleg nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Delta hepatitis vagy hepatitis C

Még nem igazolták a lamivudin hatásosságát egyidejűleg Delta hepatitiszel vagy hepatitis C-vel is fertőzött betegekben, és óvatosság ajánlott.

Immunszuppresszív kezelések

Korlátozott mértékben vannak adatok a lamivudin használatáról HBeAg-negatív (pre-core mutáns) és olyan betegekben, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelést kapnak, beleértve a rákellenes kemoterápiát. A lamivudin ezeknél a betegeknek csak óvatosan alkalmazható.

Monitorozás

A Zeffix-kezelés alatt a betegeket rendszeresen monitorozni kell. A szérum ALT- és HBV DNS-szinteket 3 havonta kell ellenőrizni, és a HBeAg-pozitív betegeknek a HBeAg mérését 6 havonta kell elvégezni.

Egyidejű HIV-fertőzés

Olyan betegek kezelése során, akik egyidejűleg HIV-vel is fertőzöttek és pillanatnyilag kapnak, vagy terv szerint kapni fognak lamivudin vagy lamivudin-zidovudin kombinált kezelést, a HIV-fertőzésre előírt lamivudin adagot kell fenntartani (rendszerint 150 mg naponta kétszer, más retrovírus-ellenes szerekkel kombinálva). HIV-vel is fertőzött, retrovírus-ellenes terápiát nem igénylő betegeknek fennáll a HIV mutációjának kockázata, ha a lamivudint önmagában kapják a krónikus hepatitis B kezelésére.

A hepatitis B átvitele

Lamivudin kezelést kapó terhes nőkre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a hepatitis B vírus anyáról magzatra történő átvitelével kapcsolatban. A csecsemők hepatitis B vírus immunizálására szokásosan ajánlott eljárásokat kell betartani.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy nem bizonyították azt, hogy a lamivudinnal történő kezelés csökkenti a hepatitis B vírus másokra történő átvitelének kockázatát, és éppen ezért továbbra is meg kell tenni a megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket.

Gyógyszerkölcsonhatások

A Zeffix nem szedhető együtt egyéb lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok iránti érzékenység

Szacharóz

Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A diabeteses betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a belsőleges oldat adagonként (100 mg=20 ml) 4 g szacharózt tartalmaz.

Propil-parahidroxibenzoát és metil-parahidroxibenzoát

A belsőleges oldat propil- és metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz. Az ilyen készítmények (esetlegesen késleltetetten fellépő) allergiás reakciót okozhatnak.

Nátrium

Ez a gyógyszer 58,8 mg (2,6 millimol) nátriumot tartalmaz 20 milliliterenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,9%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A metabolikus interakciók valószínűsége csekély, a korlátozott metabolizmus és plazmafehérje kötődés, valamint a változatlan hatóanyag csaknem teljes renális eliminációja miatt.

A lamivudint döntően az aktív szerves kation-kiválasztás távolítja el a szervezetből. Az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerekkel való interakció lehetőségére gondolni kell, különösen akkor, ha a fő eliminációs útvonaluk az aktív renális kiválasztás a szerves kation-transzport rendszeren keresztül, pl. a trimetoprim esetében. Más gyógyszerek (például a ranitidin, cimetidin) csak részben ürülnek ki ezen a módon, és ki is mutatták, hogy nem lépnek kölcsönhatásba a lamivudinnal.

Azok a vegyületek, amelyek döntően vagy az aktív szerves anion útvonalon keresztül vagy glomerulus filtráció útján választódnak ki, nem valószínű, hogy klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokba lépnek a lamivudinnal. 160 mg/800 mg trimetoprim/szulfametoxazol szedése mintegy 40%-kal növelte meg a lamivudin-expozíciót. A lamivudinnak nem volt hatása a trimetoprim vagy a szulfametoxazol farmakokinetikájára. Mindenesetre, hacsak a betegnek nincs vesekárosodása, nincs szükség a lamivudin adagolásának megváltoztatására.

A zidovudin C_{max} -értékének mérsékelt emelkedését (28%) észlelték lamivudinnal való együttadásakor, de a teljes expozíció (AUC) nem változott szignifikánsan. A zidovudin nem befolyásolta a lamivudin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A lamivudinnak nincs farmakokinetikai kölcsönhatása az alfa-interferonnal, ha egyidejűleg alkalmazzák a két készítményt. Nem figyeltek meg jelentős káros kölcsönhatásokat olyan betegekben, akik a lamivudint egyidejűleg szedték az általában használt immunszuppresszív szerekkel (pl. ciklosporin A). Ugyanakkor formális kölcsönhatási vizsgálatokat még nem végeztek.

Emtricitabin

A hasonlóság miatt a Zeffix-et nem szabad egyéb citidin-analógokkal, például emtricitabinnal együtt adni. Ezenkívül a Zeffix nem szedhető egyéb, lamivudint tartalmazó gyógyszerrel együtt (lásd 4.4 pont).

Kladribin

A lamivudin *in vitro* gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő kombinációjuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását. Ezért a lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Szorbit

Szorbit oldatok (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) 300 mg (HIV felnőtt napi adag) egyszeri adag lamivudin belsőleges oldattal történő egyidejű alkalmazása esetén a lamivudin-expozíció (AUC_{∞}) 14%-os, 32%-os és 36%-os, valamint a lamivudin C_{max} 28%-os, 52%-os és 55%-os dózisfüggő csökkenését eredményezte felnőtteknél. Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Zeffix hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb

ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HBV vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Lamivudinnal végzett állatkísérletek nyulaknál a korai embrionális halálozás növekedését mutatták, de patkányoknál nem (lásd 5.3 pont). Embereknél kimutatták, hogy a lamivudin átjut a placentán.

Az antiretrovirális kezelésre vonatkozó terhességi regiszterből (Antiretroviral Pregnancy Registry) származó, terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról több mint 1000 vizsgálati eredmény és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló több mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett sem malformatív, sem foeto/neonatalis hatást. Ezeknek a nőknek kevesebb mint 1%-a kapott HBV ellenes kezelést, míg a többségüket nagyobb dózisu HIV-ellenes, valamint egyéb egyidejűleg szedett gyógyszerrel kezelték. A Zeffix alkalmazható terhesség alatt, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akik lamivudint kapnak, és ezt követően esnek teherbe, a lamivudin leállítása esetén gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére.

Szoptatás

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján, a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. A szoptatott csecsemőbe jutó lamivudin teljes mennyisége nagyon kevés, és emiatt nagy valószínűséggel szuboptimális antivirális hatást eredményező expozíciók alakulnak ki. Az anyai hepatitis B nem ellenjavallat a szoptatás szempontjából, ha az újszülött születéskor megfelelő hepatitis B prevencióban részesül, és nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az anyatej alacsony lamivudin-koncentrációja mellékhatásokhoz vezetne a szoptatott csecsemőnél. Ezért HBV-re lamivudint kapó szoptató anyáknál szóba jöhet a szoptatás, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre és a kezelés előnyét az anyára nézve. Ha a megfelelő profilaxis ellenére van HBV átvitel az anyától, meg kell fontolni a szoptatás befejezését, annak érdekében, hogy csökkenjen a lamivudin-rezisztens mutánsok megjelenésének kockázata a csecsemőnél.

Termékenység

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban nem észleltek a hímek és a nőtények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid-analógok bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak *in vitro* és *in vivo* körülmények között egyaránt. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalis nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy rossz közérzet és fáradtságérzet előfordulásáról számoltak be lamivudin-kezelés során. A beteg klinikai státuszát és a lamivudin mellékhatás-profilját figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások és laboratóriumi eltérések (az ALT és CPK emelkedése kivételével, lásd alább) hasonlóak voltak a placebóval és lamivudinnal kezelt betegekben. A leggyakoribb mellékhatások, amelyekről beszámoltak, a következők voltak: rossz közérzet és fáradtság, légúti fertőzések, torok- és mandula-panaszok, fejfájás, hasi diszkomfort és fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Csak azok a mellékhatások kaptak gyakorisági besorolást, amelyeknek legalábbis valószínű az oki összefüggése a lamivudinnal. A gyakorisági definíciók: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A mellékhatások gyakorisági kategóriái főként a klinikai vizsgálatok tapasztalatain alapulnak, amelyekbe összesen 1171, krónikus hepatitis B-ben szenvedő és 100 mg lamivudint kapó beteget vontak be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Tejsavas acidosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Angio-oedema
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori	ALT-emelkedés (lásd 4.4 pont)
Hepatitis exacerbatiókról, amelyeket főleg a szérum ALT-értékek emelkedése jelzett, a kezelés során („on treatment”), valamint a lamivudin megvonása után számoltak be. A legtöbb eset magától gyógyult, ugyanakkor nagyon ritkán haláleset is előfordult (lásd 4.4 pont).	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Bőrkiütés, viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	CPK-emelkedés
Gyakori	Izombetegségek, beleértve a myalgiát és a görcsöket*
Nem ismert	Rhabdomyolysis

*A fázis III vizsgálatokban a lamivudin-csoportban észlelt gyakoriság nem volt nagyobb a placebo-csoportban megfigyeltnél.

Gyermekek és serdülők

A 2-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat alapján a felnőttekhez képest nem merültek fel újabb biztonságossági kérdések.

Egyéb különleges betegcsoportok

HIV-fertőzött betegeknél leírtak pancreatitis és perifériás neuropathia (vagy paresthesia) eseteket. Krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegek esetében nem találtak különbséget ezen jelenségek előfordulásában a placebóval, illetve a lamivudinnal kezelt betegek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Akut állatkísérletekben a lamivudin nagyon nagy adagjainak alkalmazása nem járt semmilyen szervi toxicitással. Emberben az akut túladagolás következményeiről korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Fatális esetek nem fordultak elő, és a betegek meggyógyultak. Az ilyen túladagolást követően nem találtak specifikus jeleket vagy tüneteket.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és szükség szerint standard szupportív terápiát kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, folyamatos hemodialízis végezhető a túladagolás kezelésére, bár ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport – Szisztémás vírusellenes szerek, nukleozid és nukleotid reverz-transzkriptáz-gátlók, ATC kód: J05A F05

Hatásmechanizmus

A lamivudin vírusellenes szer, amely aktív a hepatitis B vírus ellen minden vizsgált sejtenyészetben és a kísérletekben megfertőzött állatokban.

A lamivudin mind a fertőzött, mind a nem-fertőzött sejtekben trifoszfát (TP) származékká alakul, amely az anyavegyület aktív formája. A trifoszfát intracelluláris felezési ideje hepatocytákban 17-19 óra *in vitro*. A lamivudin-TP a HBV vírus polimeráz szubsztrátjaként hat.

A további vírus DNS képződést blokkolja a lamivudin-TP beépülése a láncba és az ezt követő lánctermináció.

A lamivudin-TP a normális celluláris dezoxinukleotid metabolizmust nem befolyásolja. Az emlősök alfa és béta DNS-polimerázainak is csak gyenge inhibitora. Továbbá, a lamivudin-TP-nek csekély hatása van emlősökben a sejtek DNS-tartalmára.

A mitokondriális struktúrára és a DNS-tartalomra, valamint -funkcióra kifejtett esetleges hatásának vizsgálata során a lamivudinnak nem volt értékelhető toxikus hatása. Nagyon kicsi az esély arra, hogy csökkentse a mitokondriális DNS-tartalmat, nem épül be tartósan a mitokondriális DNS-be és nem gátolja a mitokondriális DNS gamma-polimeráz sem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Tapasztalatok HBeAg-pozitív CHB-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatban

Kontrollált vizsgálatokban az 1 éves lamivudin terápia szignifikánsan gátolta a HBV DNS replikációt (a betegek 34-57%-ában a kimutathatósági határ alatt volt (Abbott Genostics oldat hibridizációs vizsgálat, LLOD <1,6 pg/ml), normalizálta az ALT-szintet (a betegek 40-72%-ában), HBeAg-szerokonverziót indukált (a HBeAg eltűnése és a HBeAb megjelenése a HBV DNS eltűnésével

[konvencionális értékelés esetén]a betegek 16-18%-ában), javította a hisztológiát (a betegek 38-52%-ában a Knodell Hisztológiai Aktivitás Index [HAI] ≥ 2 ponttal csökkent), és csökkentette a fibrosis progresszióját (a betegek 3-17%-ában), valamint a cirrhosis progresszióját.

Azoknál a betegeknél, akikben nem sikerült a HBeAg szerokonverziót elérni az első 1 éves ellenőrzött vizsgálatokban, az újabb két évig folytatott lamivudin kezelés az áthidaló fibrosis további javulását eredményezte. A májgyulladás a YMDD mutáns HBV-s betegeknél 41/82 esetben (50%) javult, és a YMDD mutáns HBV nélküli betegeknél 40/56 esetben (71%). Az áthidaló fibrosis javulása a YMDD mutáns nélküli betegeknél 19/30 esetben (63%), és a mutánsos betegeknél 22/44 esetben (50%) fordult elő. A YMDD mutáns nélküli betegek 5%-ánál (3/56) és a YMDD mutánsos betegek 13%-ánál (11/82) súlyosbodott a májgyulladás a kezelés előtti állapothoz képest. A cirrhosis kialakulását a YMDD mutánsos betegek között 4/68 esetben (6%) észlelték, míg a mutáns nélküli betegek közül egy sem került a cirrhosis állapotába.

Egy ázsiai betegeken hosszan tartó kezeléssel végzett vizsgálatban (NUCB3018) a HBeAg szerokonverziós ráta és az ALT normalizációs ráta az 5 éves kezelési periódus végén 48% (28/58), illetve 47% (15/32) volt. A HBeAg szerokonverzió gyakoribb volt a magasabb ALT-szinttel rendelkező betegeknél; azoknak a betegeknél, akiknél a kiinduláskor az ALT több volt, mint az ULN kétszerese, 77%-ánál (20/26) volt szerokonverzió. Az 5. év végén minden betegben mérhetetlenek és a kezelés előttinél alacsonyabbak voltak a HBV DNS szintek.

A YMDD mutánssal kapcsolatos vizsgálat további eredményeit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: 5 éves hatékonysági eredmények a YMDD státus szerint (ázsiai vizsgálat) NUCB3018

<i>YMDD mutáns HBV státus</i>	Betegek, % (szám)	
	YMDD ¹	Non-YMDD ¹
<u>HBeAg szerokonverzió</u>		
- Összes beteg	38 (15/40)	72 (13/18)
- Kiindulási ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Kiindulási ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nem mérhető HBV DNS</u>		
- Kiindulási ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. hét ⁴		
negatív	8 (2/25)	0
pozitív < kiindulási	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitív > kiindulási	0	0
<u>ALT normalizáció</u>		
- Kiindulási		
normális	28 (11/40)	33 (6/18)
normális felett	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. hét		
normális	46 (13/28)	50 (2/4)
normális felett < kiindulási	21 (6/28)	0
normális felett > kiindulási	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 Azok a betegek kerültek a YMDD mutáns csoportba, akikben ≥5% volt a YMDD mutáns HBV az 5 éves időszak minden mérési időpontjában. A non-YMDD mutáns kategóriába sorolt betegekben >95% volt a vad típusú HBV az 5 éves időszak minden mérési időpontjában.
- 2 A normális érték felső határa
- 3 Abbott Genostics odat hibridizációs vizsgálat (LLOD <1,6 pg/ml)
- 4 Chiron Quantiplex vizsgálat (LLOD 0,7 mEq/ml)

A YMDD státussal kapcsolatos összehasonlító adatok is rendelkezésre álltak a szövettani értékeléshez, de legfeljebb 3 éves időtartamra. A YMDD mutáns HBV-s betegeknel 18/39 esetben (46%) volt javulás a necroinflammatorikus aktivitásban, és 9/39 esetben (23%) volt rosszabbodás. A mutáns nélküli betegeknel 20/27 (74%) esetben volt javulás a necroinflammatorikus aktivitásban, és 2/27 esetben (7%) volt rosszabbodás.

A HBeAg szerokonverziót követően a szerológiai válasz és a klinikai javulás általában tartósan fennmarad a lamivudin leállítását után. Mindazonáltal relapsus előfordulhat a szerokonverziót követően. Egy hosszú távú követéses vizsgálatban, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél már korábban megtörtént a szerokonverzió, és a lamivudint leállították, a betegek 39%-ánál fordult elő késői virológiai relapsus. Ezért a HBeAg szerokonverziót követően a betegeket időszakonként ellenőrizni kell annak megállapítására, hogy a szerológiai és a klinikai hatás megmaradt. Azoknál a betegeknel, akikben az elhúzódo szerológiai válasz nem tartható fent, mérlegelni kell az újabb kezelést vagy lamivudinnal vagy egy alternatív antivirális szerrel annak érdekében, hogy újra elérjék a HBV klinikai kontrollját.

Az egy éves kezelés befejezése után legfeljebb 16 hétig végzett utánkövetés során a lamivudinnal kezelt betegekben gyakrabban mértek a kezelés után emelkedett ALT szinteket, mint azoknál a betegeknek, akik placebót kaptak. A 3. táblázatban összehasonlították a kezelés utáni emelkedett ALT-értékeket az 52. és 68. hét között a lamivudin szedését az 52. héten befejező betegeknek és azoknak, akik ugyanazon vizsgálat során placebót kaptak. Azon betegek aránya, akiknél a kezelés utáni ALT emelkedés a bilirubinszint emelkedésével társult, alacsony volt és hasonló a lamivudint vagy placebót kapó csoportokban.

3. táblázat: Kezelés utáni ALT emelkedések 2 placebo kontrollos vizsgálatban, felnőttekben

Kóros érték	Emelkedett ALT-értékekkel rendelkező betegek / Megfigyelt betegek*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2 x kiindulási érték	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT \geq 3 x kiindulási érték [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT \geq 2 x kiindulási érték és az abszolút ALT >500 NE/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT \geq 2 x kiindulási érték; bilirubin > 2 x ULN és \geq 2 x kiindulási érték	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

* Minden beteg egy vagy több kategóriában szerepelhet.

[†] A módosított WHO besorolás szerint a 3-as fokozatú toxicitásnak felel meg.

ULN=a normális érték felső határa

Tapasztalatok HBeAg-negatív CHB-ben szenvedő betegekkel kapcsolatban

A kezdeti adatok szerint a lamivudin hatékonysága hasonló a HBeAg-negatív CHB-ben és a HBeAg-pozitív CHB-ben szenvedő betegekben, miszerint a betegek 71-ánál csökkent a HBV DNS a kimutathatósági határ alá, 67%-ánál normalizálódott az ALT, és 38%-ánál javult a HAI, egy éves kezelés után. A lamivudin kezelés abbahagyása után a betegek többségénél (70%) visszatért a vírusreplikáció. Az adatok egy hosszan tartó kezeléssel végzett vizsgálatból származnak, amelyben HBeAg-negatív betegek lamivudint kaptak (NUCAB3017). Ebben a vizsgálatban 2 éves kezelés után az ALT normalizáció és a nem mérhető HBV DNS 69-ből 30 betegnél (43%), illetve 68-ből 32 betegnél (47%) fordult elő, és a necroinflammatorikus pontérték 49-ből 18 betegben javult (37%). A YMDD mutáns HBV nélküli betegeknek 14/22 esetben (64%) volt javulás a necroinflammatorikus pontértékben, és 22-ből 1 beteg (5%) állapota rosszabbodott a kezelés előttihez képest. A mutánsos betegeknek 4/26 esetben (15%) mutatkozott javulás a necroinflammatorikus pontértékben, és 26-ből 8 beteg (31%) állapota rosszabbodott a kezelés előttihez képest. Egyik csoportban sem került egy beteg sem a cirrhosis állapotába.

A YMDD mutáns HBV kialakulásának gyakorisága és befolyása a terápiás válaszra

A lamivudin monoterápia egy éves kezelés után a YMDD mutáns HBV szelekcióját eredményezte a betegek közel 24%-ánál, ez az arány 69%-ra növekedett 5 éves kezelés után. A YMDD mutáns HBV megjelenése némely betegnél a csökkent terápiás válasszal függ össze, amit az előzetes kezelés alatt mérténél magasabb HBV DNS szintek és ALT emelkedés, a hepatitis betegség jeleinek és tüneteinek rosszabbodása és/vagy a romló necroinflammatorikus máj-leletek igazolnak. Figyelembe véve az YMDD mutáns HBV kockázatát, a lamivudin monoterápia fenntartása nem megfelelő azoknál a betegeknek, akiknél a szérumban HBV DNS a kezelés 24. hetében vagy azután is kimutatható marad (lásd 4.4 pont).

Egy kettős-vak vizsgálatban, melyet YMDD mutáns HBV-s CHB-ben szenvedő betegekben végeztek (NUC20904), és a lamivudinra gyenge volt a virológiai és biokémiai válasz (n=95), az adefovir-dipivoxil hozzáadása naponta egyszer 10 mg adagban az 52 hét óta szedett 100 mg lamivudinhoz, azt eredményezte, hogy a HBV DNS átlagban 4,6 log₁₀ kópia/ml-rel csökkent, míg a lamivudin monoterápiában részesülő betegeknek az átlagos emelkedés 0,3 log₁₀ kópia/ml volt. Az ALT-szint normalizálódott a kombinált kezelésben részesülők 31%-ánál (14/45), szemben a csak lamivudint

szedők 6%-ával (3/47). A vírus szuppresszió a kombinált terápia során a kezelés második évében a 104. hétig megmaradt (NUC20917 követéses vizsgálat) azoknál a betegeknek, akiknél további javulás volt a virológiai és biokémiai válasz tekintetében.

Egy, a HBV DNS áttörésével kapcsolatos tényezők meghatározása céljából végzett retrospektív vizsgálatban, 159 ázsiai HbeAg-pozitív beteg részesült lamivudin-kezelésben, és a nyomonkövetés medián időtartama közel 30 hónap volt. Azoknál, akiknél a HBV DNS-szint a lamivudin-kezelés 6. hónapjában (24. hét) 200 kópia/ml-nél magasabb volt, 60% volt a valószínűsége a YMDD mutáns kialakulásának, szemben az azoknál tapasztalt 8%-kal, akiknél a HBV DNS-szint 24 hetes lamivudin-kezelés után 200 kópia/ml alatt volt. A YMDD mutáns kialakulásának a kockázata 63% vs 13% volt, 1000 kópia/ml határértékkel (NUCB3009 és NUCB3018).

Tapasztalatok dekompenzált májbetegségben szenvedőkkel kapcsolatban

A placebo-kontrollos vizsgálatokat nem találták megfelelőnek dekompenzált májbetegségben szenvedőkben, így ilyen vizsgálatok nem történtek. Nem kontrollált vizsgálatokban, ahol a lamivudint májátültetés előtt és alatt adták, sikeres HBV DNS szuppressziót és ALT normalizálódást igazoltak. Amikor a lamivudin adását folytatták a transzplantációt követően, csökkent a transzplantatum HBV reinfekciója, fokozódott a HBsAg veszteség, és 76-100% volt az egyéves túlélési arány.

Ahogy előrelátható volt az egyidejű immunszuppresszió miatt, az YMDD mutáns HBV kialakulásának aránya 52 hetes kezelés után magasabb (36-64%) a májtranszplantáltaknál, mint a megfelelő immunitással rendelkező CHB-ben szenvedőknél (14-32%).

Negyven beteget (HbeAg-negatív vagy HbeAg-pozitív) dekompenzált májbetegséggel vagy májátültetés után kiújuló HBV-vel és YMDD mutánsal, bevontak az NUC20904 vizsgálat egyik nyílt karjába. Naponta egyszer 10 mg adefovir-dipivoxil hozzáadása a 100 mg-os adaggal 52 héten keresztül folytatott lamivudin-kezeléshez, a HBV DNS 4,6 log₁₀ kópia/ml medián mértékű csökkenését eredményezte. A májfunkció javulása is látható volt egyéves kezelés után. Ez a mértékű vírus szuppresszió a kombinált kezeléssel a kezelés második évében a 104. hétig fennmaradt (NUC20917 követéses vizsgálat), és a legtöbb betegnél javultak a májfunkciós markerek, és a betegek tovább élvezték a klinikai előnyöket.

Tapasztalatok előrehaladott fibrosissal vagy cirrhosisal járó CHB-ben szenvedő betegekkel kapcsolatban

Egy placebo kontrollos vizsgálatban 651 betegnél, akiknek klinikailag kompenzált krónikus hepatitis B-je volt és a fibrosist vagy a cirrhosist szövettanilag igazolták, a lamivudin kezelés (32 hónapos átlagos időtartammal) szignifikánsan csökkentette a betegség általános progresszióját (34/436 eset, 7,8% a lamivudin csoportban versus 38/215 eset, 17,7% a placebo csoportban, p=0,001), amit az mutatott, hogy szignifikánsan csökkent azon betegek aránya, akikben megemelkedett a Child-Pugh pontérték (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023), vagy hepatocellularis carcinoma fejlődött ki (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). A betegség általános progressziója gyakoribb volt a lamivudin csoport azon betegeinél, akikben mérhető volt a YMDD mutáns HBV DNS (23/209, 11%), azokhoz viszonyítva, akikben nem volt mérhető YMDD mutáns HBV (11/221, 5%). Mindazonáltal, a lamivudin csoport YMDD-s betegeinél a betegség előrehaladása ritkábban jelentkezett, mint a placebo csoportban (23/209, 11%, illetve 38/214, 18%). Igazolt HBeAg szerokonverzió a lamivudinnal kezelték között 47%-ban fordult elő (118/252), és a lamivudinnal kezelt betegek 93%-a (320/345) lett HBV-negatív (VERSANT [1. verzió], bDNS vizsgálat, LLOD <0,7 mEq/ml) a vizsgálat során.

Tapasztalatok gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatban

Kompenzált CHB-ben szenvedő gyermekek és serdülők lamivudint kaptak egy placebo-kontrollos vizsgálat során, melyben 286, 2 és 17 év közötti beteg vett részt. Elsősorban minimális hepatitis B-ben szenvedő gyermekekből állt ez a populáció. Gyermekeknek 2-től 11 éves korig az alkalmazott dózis 3 mg/kg volt naponta egyszer (napi maximális adag 100 mg), serdülőknek 12 éves kortól pedig naponta egyszer 100 mg. Ez a dózis további alátámasztásra szorul. A placebót és lamivudint szedő csoport között a HBeAg szerokonverziós rátában (a HBeAg és HBV DNS eltűnése és a HBeAb megjelenése)

nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (egy év utáni értékek 13% (12/95) a placebo csoportban versus 22% (42/191) a lamivudin csoportban; $p=0,057$). Az YMDD mutáns HBV előfordulása hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, az 52. héten mért 19%-tól egészen a 24 hónapon keresztül folyamatos kezelésben részesült betegeknel észlelt 45%-ig.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lamivudin jól felszívódik a gyomor-béltraktusból és biohasznosulása orálisan felnőttekben általában 80-85%. Az orális bevételt követően a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) kialakulásához szükséges idő (t_{max}) kb. egy óra. Terápiás adagok, tehát napi egyszeri 100 mg esetén a C_{max} 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ körül van, és az alsó értékek 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$ között voltak. A lamivudin étkezés közben való bevétele a t_{max} elhúzóásával és alacsonyabb C_{max} értékkel járt (max. 47%-os csökkenés). Ugyanakkor a felszívódott lamivudin mennyisége (az AUC alapján) nem változott, ezért a lamivudint táplálékkal vagy anélkül is be lehet venni.

Eloszlás

Intravénás vizsgálatok alapján az eloszlási térfogat középértéke 1,3 l/ttkg. A lamivudin lineáris farmakokinetikát mutat a terápiás dózistartományban, és alacsony a plazmafehérje-kötődése az albuminhoz.

Korlátozott számú adat azt mutatja, hogy a lamivudin bejut a központi idegrendszerbe, és eléri a cerebrospinalis folyadékot (CSF). A lamivudin átlagos CSF/szérum koncentráció aránya 2-4 órával az orális bevételt követően mintegy 0,12 volt.

Biotranszformáció

A lamivudin elsősorban a vesén keresztül ürül, változatlan formában. A metabolikus interakciók valószínűsége a lamivudinnal csekély, mivel a májban történő metabolizmus kismértékű (5-10%), valamint kötődése a plazmafehérjékhez alacsony.

Elimináció

A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e 0,3 l/óra/ttkg. A megfigyelt eliminációs felezési idő 5-7 óra. A lamivudin legnagyobb része változatlan formában választódik ki a vizelettel, glomerulus filtrációval és aktív szekrécióval (a szerves kation-transzport rendszeren keresztül). A lamivudin mintegy 70%-ban a vesén keresztül eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegekben végzett vizsgálatok szerint a lamivudin eliminációját befolyásolja a veseműködés zavara. Szükség van az adag csökkentésére azoknál a betegeknel, akikben a kreatinin-clearance <50 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás nem befolyásolja a lamivudin farmakokinetikáját. Májátültetésen átesett betegekben nyert korlátozott adatok szerint a májfunkció beszűkülése nem befolyásolja szignifikánsan a lamivudin farmakokinetikáját, hacsak azt nem kíséri veseelégtelenség is.

Idős betegekben a lamivudin farmakokinetikája azt mutatja, hogy a normális öregedés, a vele járó vesefunkció csökkenéssel nincs klinikailag szignifikáns hatással a lamivudin expozícióra, kivéve azokat a beteget, akikben a kreatinin-clearance <50 ml/perc (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokban végzett toxicitási vizsgálatokban a lamivudin nagy adagjai sem okoztak semmilyen súlyosabb szervkárosodást. A legmagasabb dózisszinteknél a máj- és vesefunkció paraméterei minimálisan változtak és a máj tömege esetenként csökkent. A vörösvértest- és neutrophilszám csökkenése volt az a hatás, aminek leginkább lehet klinikai jelentősége. Ezek az események ritkán fordultak elő a klinikai vizsgálatok során.

A lamivudin nem volt mutagén a baktérium-tesztekben, de mint számos nukleozid-analóg, aktivitást mutatott egy *in vitro* citogenetikai teszt, valamint az egér-lymphoma teszt során. A lamivudin nem volt genotoxikus *in vivo*, a feltételezett klinikai plazmaszinteket mintegy 60-70-szeresen meghaladó adagokban. Mivel a lamivudin *in vitro* mutagén hatását nem lehetett igazolni *in vivo* tesztekkel, valószínűleg a lamivudin nem jelenthet genotoxikus kockázatot a kezelést kapó betegeknek.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak teratogenitást, és nem észleltek hatást a hímek és nőtények fertilitására. A lamivudin korai magzatelhalást indukál, amikor vemhes nyulaknak adják az emberben elérhető expozíciós szinteknek megfelelő adagolásban, de patkányoknál nem, még igen magas szisztémás expozíció esetén sem.

A lamivudinnal patkányokban és egerekben végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok sem mutattak semmilyen karcinogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz (20% m/v)
Metil-parahidroxibenzoát (E218)
Propil-parahidroxibenzoát (E216)
Vízmentes citromsav
Propilénglikol (E1520)
Nátrium-citrát
Mesterséges eper aroma
Mesterséges banán aroma
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Felbontás után: 1 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

240 ml lamivudin belsőleges oldat polipropilén gyermekbiztonsági-záras, átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) palackban. A csomagolás tartalmaz még egy polietilén csatlakozó feltétet,

és egy 10 ml-es orális applikátort is, amely (ml-es beosztású) polipropilén hengerből és polietilén dugattyúból áll.

Az orális applikátor a belsőleges oldat előírt adagjainak pontos kimérését segíti.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/99/114/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A formalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. július 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Filmtabletta:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Egyesült Királyság

vagy

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

Belsőleges oldat:

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Egyesült Királyság

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTA KÜLSŐ CSOMAGOLÁS: 28 tablettadoboz, 84 tablettadoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 100 mg filmtabletta
lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lamivudin filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/114/001 28 tabletta
EU/1/99/114/002 84 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zeffix 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

28 tableta/doboz, 84 tableta/doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 100 mg tableta
lamivudin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐLEGES OLDAT KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 5 mg/ml belsőleges oldat
lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 5 mg lamivudint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítményben többek között van:
cukor (szacharóz), nátrium, propilén-glikol (E1520), konzerválószer: metil-parahidroxibenzoát (E218) és propil-parahidroxibenzoát (E216).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges oldat palackonként.
A csomagolás tartalmaz egy orális applikátort.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 1 hónappal meg kell semmisíteni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/114/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK**

zeffix 5 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐLEGES OLDAT PALACK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeffix 5 mg/ml belsőleges oldat
lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 5 mg lamivudint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítményben többek között van:
cukor (szacharóz), nátrium, propilénglikol (E1520), konzerválószer: metil-parahidroxibenzoát (E218) és propil-parahidroxibenzoát (E216).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges oldat palackonként.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 1 hónappal meg kell semmisíteni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/114/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Zeffix 100 mg filmtabletta lamivudin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeffix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zeffix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zeffix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zeffix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeffix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zeffix hatóanyaga a lamivudin.

A Zeffix-et a hepatitisz B vírus okozta fertőzés hosszú távú (krónikus) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

A Zeffix vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amely gátolja a hepatitisz B vírust, és a *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A hepatitisz B olyan vírus, amelyik a májat fertőzi meg, tartósan fennálló (krónikus) fertőzést okoz és májkárosodáshoz vezethet. A Zeffix alkalmazható olyan embereknél, akik mája károsodott, de még normálisan működik (*kompenzált májbetegség*), valamint más gyógyszerekkel együtt alkalmazva olyanoknál, akik mája károsodott, és nem működik normálisan (*dekompenzált májbetegség*).

A Zeffix-kezelés csökkenteni képes a hepatitisz B vírus mennyiségét az Ön szervezetében. Ennek következtében csökken a májkárosodás és májfunkciója javul. A Zeffix-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok segítségével figyelemmel fogja kísérni a kezelése eredményességét.

2. Tudnivalók a Zeffix szedése előtt

Ne szedje a Zeffix-et:

- ha **allergiás** a lamivudinra vagy a gyógyszer (*6. pontban felsorolt*) egyéb összetevőjére.
- ➔ **Beszélje meg kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Egyes betegeknél, akik Zeffix-et vagy más hasonló gyógyszert szednek, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha valaha volt egyéb típusú **májbetegsége**, mint pl. a hepatitisz C;
 - ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha Ön nő).
- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. A kockázatokra vonatkozóan további információkért **lásd a 4. pontot.**

Ne hagyja abba a Zeffix szedését kezelőorvosa erre vonatkozó tanácsa nélkül, mivel fennáll annak a kockázata, hogy májgyulladás rosszabbodik. Amikor abbahagyja a Zeffix szedését, kezelőorvosa legalább négy hónapon át megfigyelés alatt tartja majd Önt annak érdekében, hogy bármilyen problémát időben felismerjen. Ez vérvételeket jelent a máj esetleges károsodását jelző, bármilyen megemelkedett májenzimszint ellenőrzése érdekében. A Zeffix szedésére vonatkozó további információkért lásd a 3. pontot.

Mások védelme

A hepatitisz B fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). A Zeffix nem akadályozza meg, hogy Ön továbbadja a hepatitisz B fertőzést másoknak. Hogy másokat megvédjen a hepatitisz B fertőzéstől:

- **Használjon gumióvszert** orális szex vagy behatolással járó szexuális együttlét során.
- **Ne kockáztassa a fertőzés vérrrel történő átvitelét** – például ne használjon másokkal közös injekciós tűt.

Egyéb gyógyszerek és a Zeffix

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény-készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Zeffix mellett új gyógyszert kezd el szedni.

Az alábbi gyógyszerek nem szedhetők együtt a Zeffix-szel:

- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (mint például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek,
 - lamivudint tartalmazó egyéb gyógyszerek, amelyeket a **HIV-fertőzés** (más néven AIDS vírus) kezelésére alkalmaznak;
 - emtricitabin, amelyet **HIV-fertőzés** vagy **hepatitisz B fertőzés** kezelésére alkalmaznak;
 - kladribin, amelyet a **hajas sejtes leukémia** kezelésére alkalmaznak.
- ➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyikével kezelik.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával** a Zeffix terhesség alatti szedésének előnyeiről vagy kockázatairól. Ne hagyja abba a Zeffix szedését kezelőorvosa erre vonatkozó tanácsa nélkül.

Szojtatás

A Zeffix átjuthat az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik:

- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt elkezd szedni a Zeffix-et.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zeffix előidézhet fáradtságérzetet, amely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

- ➔ Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, hacsak nem biztos abban, hogy a készítmény nincs ilyen hatással Önre.

A Zeffix nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Zeffix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Zeffix segít a hepatitisz B fertőzése kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy elnyomja a fertőzést, és megakadályozza a betegség súlyosbodását.

➔ **Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Zeffix szedését,** hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja ezt.

Mennyit kell bevenni?

A Zeffix szokásos adagja egy tablettá (100 mg lamivudin) naponta egyszer.

Kezelőorvosa alacsonyabb adagot rendelhet, ha Önnek veseproblémái vannak. A Zeffix belsőleges oldat formájában is elérhető olyan betegek számára, akiknek a szokásosnál alacsonyabb adagokra van szükségük, vagy nem tudnak tablettát szedni.

➔ **Beszéljen kezelőorvosával,** ha ez érvényes Önre.

Ha Ön már szed lamivudint tartalmazó más gyógyszert a HIV-fertőzés kezelésére, kezelőorvosa nagyobb adagokkal fogja folytatni az Ön kezelését (rendszerint naponta kétszer 150 mg-mal), mert a Zeffix-ben lévő lamivudin mennyiség (100 mg) nem elegendő a HIV-fertőzés kezelésére. Ha Ön módosítást tervez HIV-fertőzése kezelésében, ezt először beszélje meg kezelőorvosával.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A Zeffix étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Ha az előírtnál több Zeffix-et vett be

Ha véletlenül túl sokat vesz be a Zeffix-ből, nem valószínű, hogy ez bármilyen komoly panaszt okozna. Ha véletlenül túl sokat vesz be, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, vagy keresse fel további tanácsért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát..

Ha elfelejtette bevenni a Zeffix-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést a korábbi módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Zeffix szedését

Ne hagyja abba a Zeffix szedését, amíg nem beszélte meg kezelőorvosával. Fennáll annak a kockázata, hogy hepatitisz betegsége súlyosbodni fog (*lásd 2. pont*). Miután abbahagyja a Zeffix szedését, kezelőorvosa legalább 4 hónapon át ellenőrizni fogja Önt az esetleges problémák észlelése érdekében. Ez vérvételeket jelent a májenzimszintek emelkedésének ellenőrzése céljából, amely májkárosodásra utalhat.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Zeffix-szel végzett klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokról számoltak be gyakran: fáradtság, légúti fertőzések, torokpanaszok, fejfájás, gyomorpanaszok és -fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés, a májenzimek és az izmokban termelődő enzimek szintjének emelkedése (*lásd alább*).

Allergiás reakciók

Ezek ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek). Jelei közé tartoznak:

- a szemhéjak, az arc vagy az ajkak feldagadása,
 - nyelési vagy légzési nehézség.
- ➔ **Haladéktalanul forduljon orvoshoz**, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli. **Ne vegyen be több Zeffix-et.**

Mellékhatások, amelyeket vélhetően a Zeffix okoz

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet), amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- egyes májenzimek (*transzaminázok*) szintjének emelkedése, amely a máj gyulladásának vagy károsodásának jele lehet.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- izomgörcsök és izomfájdalom,
- bőrkiütés vagy „csalánkiütés” bárhol a testen.

Gyakori mellékhatás, amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- egy, az izmokban termelődő enzim (*kreatinin-foszfokináz*) szintjének emelkedése, amely szöveti károsodás jele lehet.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

Egyéb mellékhatások

Előfordultak egyéb mellékhatások is nagyon kis számú betegnél, de ezeknek a pontos gyakorisága nem ismert:

- az izomszövet leépülése,
- a májbetegség feltűnő rosszabbodása a Zeffix-kezelés leállítását követően vagy a kezelés időtartama alatt is, ha a hepatitisz B vírus rezisztenssé (ellenállóvá) válik a Zeffix-re. Ez egyes esetekben halálos kimenetelű is lehet.

Egy mellékhatás, amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik

➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zeffix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zeffix

A hatóanyag a lamivudin. A filmtabletták 100 mg lamivudint tartalmaznak.

További összetevők: mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol 400, poliszorbát 80, szintetikus sárga és vörös vas-oxid.

Milyen a Zeffix külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zeffix filmtabletta 28 vagy 84 tablettát tartalmazó, a megbontást láthatóvá tevő buboréksomagolásban kapható.

A tabletták tejkaramella színűek, hosszúkás alakúak, mindkét oldalukon domborúak, az egyik oldalukon „GX CG5” vésettel.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

Gyártó

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Egyesült Királyság

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

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
produkt.info@gsk.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Zeffix 5 mg/ml belsőleges oldat lamivudin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeffix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zeffix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zeffix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zeffix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeffix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zeffix hatóanyaga a lamivudin.

A Zeffix-et a hepatitisz B vírus okozta fertőzés hosszú távú (krónikus) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

A Zeffix vírusellenes (antivirális) gyógyszer, amely gátolja a hepatitisz B vírust, és a *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A hepatitisz B olyan vírus, amelyik a májat fertőzi meg, tartósan fennálló (krónikus) fertőzést okoz és májkárosodáshoz vezethet. A Zeffix alkalmazható olyan embereknél, akik mája károsodott, de még normálisan működik (*kompenzált májbetegség*), valamint más gyógyszerekkel együtt alkalmazva olyanoknál, akik mája károsodott, és nem működik normálisan (*dekompenzált májbetegség*).

A Zeffix-kezelés csökkenteni képes a hepatitisz B vírus mennyiségét az Ön szervezetében. Ennek következtében csökken a májkárosodás és májfunkciója javul. A Zeffix-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok segítségével figyelemmel fogja kísérni a kezelése eredményességét.

2. Tudnivalók a Zeffix szedése előtt

Ne szedje a Zeffix-et:

- ha **allergiás** a lamivudinra vagy a gyógyszer (*6. pontban felsorolt*) egyéb összetevőjére.
- ➔ **Beszélje meg kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Egyes betegeknél, akik Zeffix-et vagy más hasonló gyógyszert szednek, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha valaha volt egyéb típusú **májbetegsége**, mint pl. hepatitisz C;
- ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha Ön nő).

- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. A kockázatokra vonatkozóan további információkért **lásd a 4. pontot.**

Ne hagyja abba a Zeffix szedését kezelőorvosa erre vonatkozó tanácsa nélkül, mivel fennáll annak a kockázata, hogy májgyulladás rosszabbodik. Amikor abbahagyja a Zeffix szedését, kezelőorvosa legalább a négy hónapon át megfigyelés alatt tartja majd Önt annak érdekében, hogy bármilyen problémát időben felismerjen. Ez vérvételeket jelent a máj esetleges károsodását jelző, bármilyen megemelkedett májenzimszint ellenőrzése érdekében. A Zeffix szedésére vonatkozó további információkért **lásd a 3. pontot.**

Mások védelme

A hepatitisz B fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). A Zeffix nem akadályozza meg, hogy Ön továbbadja a hepatitisz B fertőzést másoknak. Hogy másokat megvédjen a hepatitisz B fertőzéstől:

- **Használjon gumióvszert** orális szex vagy behatolással járó szexuális együttlét során.
- **Ne kockáztassa a fertőzés vérrrel történő átvitelét** – például ne használjon másokkal közös injekciós tűt.

Egyéb gyógyszerek és a Zeffix

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény-készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Zeffix mellett új gyógyszert kezd el szedni.

Az alábbi gyógyszerek nem szedhető együtt a Zeffix-szel:

- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (mint például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek,
 - lamivudint tartalmazó egyéb gyógyszerek, amelyeket a **HIV-fertőzés** (más néven AIDS vírus) kezelésére alkalmaznak;
 - emtricitabin, amelyet **HIV-fertőzés** vagy **hepatitisz B fertőzés** kezelésére alkalmaznak;
 - kladrivin, amelyet a **hajas sejtes leukémia** kezelésére alkalmaznak.
- ➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyikével kezelik.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretni:

- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával** a Zeffix terhesség alatti szedésének előnyeiről vagy kockázatairól. Ne hagyja abba a Zeffix szedését kezelőorvosa erre vonatkozó tanácsa nélkül.

Szoptatás

A Zeffix átjuthat az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik:

- ➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt elkezdí szedni a Zeffix-et.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zeffix előidézhet fáradtságérzetet, amely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

- ➔ Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, hacsak nem biztos abban, hogy a készítmény nincs ilyen hatással Önre.

A Zeffix cukrot, tartósítószeret, propilénlikolt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben Ön cukorbetegségben (diabétesz mellitusz) szenved, vegye figyelembe, hogy a Zeffix adagonként (100 mg = 20 ml) 4 g szacharózt tartalmaz.

A Zeffix szacharózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Zeffix-et. A szacharóz károsíthatja a fogakat.

A Zeffix konzerválószeret tartalmaz (*parahidroxibenzoátok*), amelyek (esetleg későbbiekben jelentkező) allergiás reakciókat okozhatnak.

Ez a gyógyszer 400 mg propilénglikolt tartalmaz 20 milliliteres adagonként.

Ez a gyógyszer 58,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 20 milliliteres adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,9%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a Zeffix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Zeffix segít a hepatitisz B fertőzése kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy elnyomja a fertőzést, és megakadályozza a betegség súlyosbodását.

➔ **Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Zeffix szedését**, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja ezt.

Mennyit kell bevenni

A Zeffix szokásos adagja 20 ml (100 mg lamivudin) naponta egyszer.

Kezelőorvosa alacsonyabb adagot rendelhet, ha Önnek veseproblémái vannak.

- **Beszéljen kezelőorvosával**, ha ez érvényes Önre.

Ha Ön már szed lamivudint tartalmazó más gyógyszert HIV-fertőzés kezelésére, kezelőorvosa nagyobb adagokkal fogja folytatni az Ön kezelését (rendszerint naponta kétszer 150 mg-mal), mert a Zeffix-ben lévő lamivudin mennyiség (100 mg) nem elegendő a HIV-fertőzés kezelésére. Ha Ön módosítást tervez HIV-fertőzése kezelésében, ezt először beszélje meg kezelőorvosával.

A Zeffix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Lásd a betegájékoztató 6. pontja után található ábrát és utasításokat arra vonatkozóan, hogy hogyan kell kimérni az adagot és bevenni a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Zeffix-et vett be

Ha véletlenül túl sokat vesz be a Zeffix-ből, nem valószínű, hogy ez bármilyen komoly panaszt okozna. Ha véletlenül túl sokat vesz be, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, vagy keresse fel további tanácsért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Zeffix-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést a korábbi módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Zeffix szedését

Ne hagyja abba a Zeffix szedését, amíg nem beszélte meg kezelőorvosával. Fennáll annak a kockázata, hogy hepatitisz betegsége súlyosbodni fog (*lásd 2. pont*). Miután abbahagyja a Zeffix szedését, kezelőorvosa legalább 4 hónapon át ellenőrizni fogja Önt az esetleges problémák észlelése

érdekében. Ez vérvételeket jelent a májenzimszintek emelkedésének ellenőrzése céljából, amely májkárosodásra utalhat.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Zeffix-szel végzett klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokról számoltak be gyakran: fáradtság, légúti fertőzések, torokpanaszok, fejfájás, gyomorpanaszok és -fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés, a májenzimek és az izmokban termelődő enzimek szintjének emelkedése (*lásd alább*).

Allergiás reakciók

Ezek nagyon ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek). Jelei közé tartoznak:

- a szemhéjak, az arc vagy az ajkak feldagadása,
 - nyelési vagy légzési nehézség.
- ➔ **Haladéktalanul forduljon orvoshoz**, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli. **Ne vegyen be több Zeffix-et.**

Mellékhatások, amelyeket vélhetően a Zeffix okoz

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet), amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- egyes májenzimek (*transzaminázok*) szintjének emelkedése, amely a máj gyulladásának vagy károsodásának jele lehet.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- izomgörcsök és izomfájdalom,
- bőrkiütés vagy „csalánkiütés” bárhol a testen.

Gyakori mellékhatás, amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- egy, az izmokban termelődő enzim (*kreatinin-foszfokináz*) szintjének emelkedése, amely szöveti károsodás jele lehet.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

Egyéb mellékhatások

Előfordultak egyéb mellékhatások is nagyon kis számú betegnél, de ezeknek a pontos gyakorisága nem ismert:

- az izomszövet leépülése
- a májbetegség feltűnő rosszabbodása a Zeffix-kezelés leállítását követően vagy a kezelés időtartama alatt is, ha a hepatitisz B vírus rezisztenssé (ellenállóvá) válik a Zeffix-re. Ez egyes esetekben halálos kimenetelű is lehet.

Egy mellékhatás, amelyet vérvizsgálat mutathat ki:

- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik

➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zeffix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A palackon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Felbontás után 1 hónappal meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zeffix

A hatóanyag a lamivudin. A belsőleges oldat ml-enként 5 mg lamivudint tartalmaz.

További összetevők:

Szacharóz (cukor), metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216), citromsav, propilén-glikol (E1520), nátrium-citrát, mesterséges eper aroma, mesterséges banán aroma, tisztított víz.

Milyen a Zeffix készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zeffix belsőleges oldat kartondobozban elhelyezett, gyermekbiztonsági zárócupakos fehér polietilén palackban kerül forgalomba. Az oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, eper/banán illatú. A palack 240 ml lamivudin oldatot tartalmaz (5 mg/ml). A csomagolásban egy ml-es skálával ellátott szájfeltét és egy csatlakozó feltét is található, amelyet a palackra kell illeszteni használat előtt.

Gyártó

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Egyesült Királyság

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

vagy

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,

Citywest Business Campus
Dublin 24,
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

ГлаксoСмитКлайн 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
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@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 9218 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

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

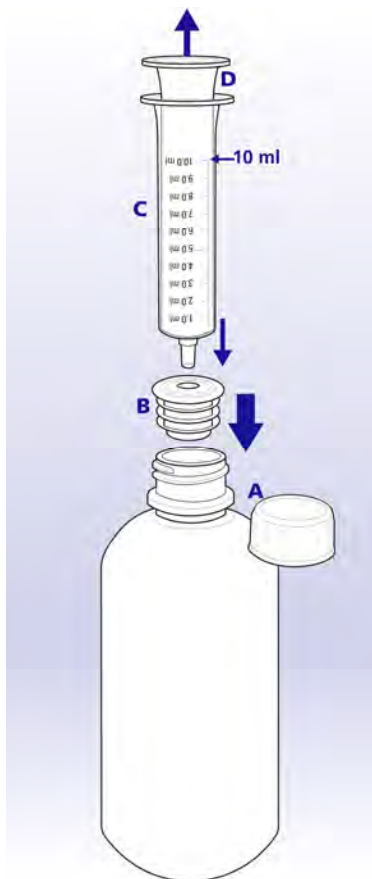
United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Hogyan kell kimérni az adagot, és bevenni a gyógyszert



A gyógyszer pontos adagoláshoz használja a csomagolásban található szájfeltétet a következő módon (lásd a 3. pontot is):

Amikor tele van, a szájfeltét 10 ml oldatot tartalmaz.

- 1 Vegye le a palackról a gyermekbiztos zárral ellátott kupakot (A).** Tegye biztos helyre.
- 2 Tartsa szilárdan a palackot. Nyomja erősen a csatlakozó feltétet (B) a palack nyakába, ameddig csak lenyomható.**
- 3 A szájfeltétet (C) helyezze be a csatlakozó feltétbe.**
- 4 Fordítsa fejjel lefelé a palackot.**
- 5 Addig húzza felfelé a szájfeltét dugattyúját (D),** amíg a szájfeltét nem tartalmazza az Ön teljes adagjának első részét.
- 6 Fordítsa vissza álló helyzetbe a palackot. Vegye ki a szájfeltétet a csatlakozó feltétből.**
- 7 Helyezze a szájfeltétet a szájába úgy, hogy a szájfeltét vége az orca belső felületéhez érjen. Lassan nyomja lefelé a dugattyút úgy, hogy legyen ideje a folyadék lenyelésére. Ne nyomja a dugattyút túl erősen, és ne fecskendezze a folyadékot a torka hátsó részébe, mert ez fulladást okozhat.**
- 8 Ismétlje meg azonos módon a 3.-7. lépéseket** mindaddig, amíg a teljes adagot be nem vette. Például, ha az Ön adagja 20 ml, Önnek 2 teljes szájfeltétnyi gyógyszerre van szüksége.
- 9 Vegye ki a szájfeltétet a palackból, és alaposan mossa ki** tiszta vízzel. Hagyja teljesen megszáradni, mielőtt újra használja. Hagyja a csatlakozó feltétet a palackban.
- 10 Zárja le a szorosán a palackot a kupakkal.**