

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zeffix 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Karamelne barve, filmsko obložena, v obliki kapsule, bikonveksna, približne dimenzije 11 mm x 5 mm, z na eni strani vtisnjeno oznako "GX CG5".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zeffix je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih:

- s kompenzirano jetrno boleznijo, z dokazano aktivno replikacijo virusa, s trajnim povečanjem vrednosti serumske alanin-aminotransferaze (ALT) in histološkimi dokazi aktivnega vnetja in/ali fibroze jeter. Začetek zdravljenja z lamivudinom pride v upoštevanje le, kadar uporaba drugega protivirusnega zdravila z višjo genetsko pregrado proti odpornosti ni na razpolago oz. ni primerna (glejte poglavje 5.1).
- z dekompenzirano jetrno boleznijo v kombinaciji z drugim zdravilom, ki nima navzkrižne odpornosti z lamivudinom (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Zeffix je 100 mg enkrat dnevno.

Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo, se mora lamivudin vedno uporabljati v kombinaciji z drugim zdravilom, ki nima navzkrižne odpornosti z lamivudinom, da se zmanjša tveganje za odpornost ter da se doseže hitro zaustavitev virusne okužbe.

Trajanje zdravljenja

Optimalni čas zdravljenja ni znan.

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B (CHB) brez ciroze mora zdravljenje trajati še vsaj 6-12 mesecev po potrditvi serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in HBV DNA ter detekcija HBeAb) v dveh zaporednih vzorcih seruma z vsaj 3-mesečnim vmesnim presledkom, da se omeji tveganje virusnega relapsa, ali do serokonverzije HbsAg ali pa se zmanjša učinkovitost (glejte poglavje 4.4). Po prenehanju zdravljenja je treba redno kontrolirati koncentracijo ALT in HBV DNA v serumu, da bi odkrili morebiten pozni virološki relaps.

- Pri HBeAg negativnih (pre-core mutanta) bolnikih s CHB brez ciroze je treba zdravljenje nadaljevati vsaj do HBs serokonverzije ali do pojava znakov izgube učinkovitosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem so priporočljive redne ponovne ocene za potrditev, da je nadaljevanje izbranega zdravljenja za bolnika ustrezno.
- Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo ali z cirozo in pri bolnikih s presajenimi jetri prekinitve zdravljenja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Če se zdravljenje lamivudinom prekine, je treba bolnike periodično nadzirati glede dokazov rekurentnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Klinična odpornost

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

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

Posebne populacije

Ledvična okvara

Zaradi zmanjšane očistke pri bolnikih z zmernim do hudo oslABLJENIM delovanjem ledvic so serumske koncentracije (AUC) lamivudina zvečane. Tako je treba pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto odmerek zmanjšati. Če so potrebni odmerki manjši od 100 mg, je treba uporabiti zdravilo Zeffix peroralno raztopino (glejte preglednico 1 spodaj).

Preglednica 1: Odmerjanje zdravila Zeffix pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim očistkom.

Očistek kreatinina ml/min	Začetni odmerek zdravila Zeffix peroralne raztopine *	Vzdrževalni odmerek enkrat dnevno
30 do < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zdravilo Zeffix peroralna raztopina vsebuje 5 mg/ml lamivudina.

Razpoložljivi podatki pri bolnikih, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo (4 ure ali manj dialize 2- do 3-krat tedensko), kažejo, da po začetnem zmanjšanju odmerka lamivudina in korekciji glede na bolnikov očistek kreatinina nadaljnje uravnave odmerka med dializo niso potrebne.

Jetna okvara

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z jetrno okvaro, tudi pri tistih s končnim stadijem jetrne bolezni, ki čakajo na transplantacijo, kažejo, da jetrna disfunkcija farmakokinetike lamivudina znatno ne prizadene. Na osnovi teh podatkov pri bolnikih z jetrno okvaro, razen v primeru sočasnega oslABLJENEGA delovanja ledvic, odmerka ni treba prilagajati.

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zeffix pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let ni bila dokazana. Na podlagi zadnjih dostopnih podatkov, ki so opisani v poglavjih 4.4 in 5.1 ni mogoče dati priporočil glede odmerjanja.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zeffix se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanja hepatitisa

Poslabšanja med zdravljenjem

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

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

Poslabšanja po prenehanju zdravljenja

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

Poslabšanja pri bolnikih z dekompenzirano cirozo

Prejemniki presajenih organov in bolniki z dekompenzirano cirozo so v večji nevarnosti glede aktivne replikacije virusa. Zaradi mejne funkcijske sposobnosti jeter pri takšnih bolnikih lahko ponoven zagon hepatitisa ob prekinitvi zdravljenja z lamivudinom ali izgubi učinkovitosti med zdravljenjem sproži hudo in celo smrtno dekompenzacijo. Pri takšnih bolnikih je treba nadzirati klinične, virološke in serološke parametre, povezane s hepatitisom B, jetrno in ledvično funkcijo ter protivirusni odgovor med zdravljenjem (vsaj mesečno), v primeru prekinitve zdravljenja iz kateregakoli razloga pa še vsaj

6 mesecev po zdravljenju. Med laboratorijske parametre, ki jih je treba nadzirati, morajo biti vključeni (najmanj) serumski ALT, bilirubin, albumin, dušik sečnine v krvi, kreatinin in virološki status: HBV antigen/protitelo in po možnosti koncentracija HBV DNA v serumu. Bolnike z znaki jetrne insuficience med zdravljenjem ali po njem je treba nadzirati pogosteje, kot je to običajno.

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

Moteno delovanje mitohondrijev

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

Pediatrični bolniki

Lamivudin se je uporabljal pri otrocih (2 leti in starejši) in mladostnikih s kompenziranim kroničnim hepatitisom B. Vendar uporaba lamivudina v tej populaciji bolnikov, zaradi omejenih podatkov, trenutno ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Hepatitis delta ali hepatitis C

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

Imunosupresivno zdravljenje

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

Spremljanje

Med zdravljenjem z zdravilom Zeffix je treba bolnike redno nadzirati. Serumске vrednosti ALT in HBV DNA vrednosti je potrebno preveriti vsake 3 mesece in pri HBeAg pozitivnih bolnikih pa je HBeAg potrebno preveriti vsakih 6 mesecev.

Sočasna okužba z virusom HIV

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

Prenos hepatitisa B

Pri nosečnicah, ki se zdravijo z lamivudinom, je malo podatkov o prenosu virusa hepatitisa B z matere na plod. Slediti je treba standardnim priporočenim postopkom za imunizacijo otrok proti hepatitisu B.

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

Interakcije z drugimi zdravili

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so bile izvedene le pri odraslih.

Zaradi omejene presnove in vezave na plazemske proteine ter skoraj popolnega izločanja nespremenjene učinkovine skozi ledvice je verjetnost presnovnih interakcij nizka.

Lamivudin se pretežno izloča z aktivno sekrecijo organskih kationov. Treba je upoštevati možnost interakcij z drugimi zdravili, ki se uporabljajo sočasno, še posebno, če je njihova glavna pot izločanja aktivna renalna sekrecija preko organskega kationskega transportnega sistema, npr. trimetoprim. Druga zdravila (npr. ranitidin, cimetidin) se le deloma izločajo s pomočjo tega mehanizma in niso kazala interakcij z lamivudinom.

Malo je verjetno, da bi učinkovine, za katere se je izkazalo, da se primarno izločajo bodisi preko aktivne organske anionske poti bodisi z glomerularno filtracijo, povzročile klinično pomembne interakcije z lamivudinom. Dajanje 160 mg/800 mg trimetoprima/sulfametoksazola je izpostavljenost lamivudinu zvečalo za 40 %. Lamivudin nima učinka na farmakokinetiko trimetoprima ali sulfametoksazola. Če bolnik nima oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka lamivudina kljub temu ni treba prilagajati.

Opazeno je bilo zmerno zvečanje C_{max} (28 %) zidovudina, če se je uporabljal sočasno z lamivudinom, vendar se celotna izpostavljenost (AUC) ni znatno spremenila. Zidovudin ni imel učinka na farmakokinetiko lamivudina (glejte poglavje 5.2).

V primeru sočasne uporabe obeh zdravil lamivudin nima farmakokinetičnih interakcij z interferonom alfa. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali lamivudin in pogosto uporabljana imunosupresivna zdravila (npr. ciklosporin A), ni bilo opaznih klinično pomembnih neželenih interakcij. Vendar formalne študije o interakcijah še niso bile izvedene.

Emtricitabin

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

Kladribin

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

Sorbitol

Sočasna uporaba raztopine sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) z enkratnim odmerkom 300 mg (dnevni odmerki za odrasle z virusom HIV) lamivudina v peroralni raztopini, je pri odraslih povzročila od količine sorbitola odvisno zmanjšanje izpostavljenosti (AUC_{∞}) lamivudinu za 14 %, 32 % oziroma 36 % ter zmanjšanje C_{max} lamivudina za 28 %, 52 % in 55 %. Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Zeffix z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, toda ne pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je, da lamivudin pri človeku prehaja skozi placento.

Na voljo so podatki Registra protiretrovirusnih zdravil med nosečnostjo (*Antiretroviral Pregnancy Registry*), ki zajemajo izpostavljenost več kot 1000 izidov nosečnic v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov nosečnic v drugem in tretjem trimesečju in ne kažejo malformacijskih učinkov ali učinkov na plod ali novorojenčka. Manj kot 1 % teh žensk se je zdravilo zaradi HBV; večina se je zdravila zaradi okužbe z virusom HIV, z večjimi odmerki in sočasno z drugimi zdravili. Zdravilo Zeffix se lahko uporablja med nosečnostjo, če je klinično potrebno.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

Moteno delovanje mitohondrijev

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so naštetih spodaj glede na organski sistem in pogostnost. Kategorije pogostnosti so omejene le na tiste neželene učinke, za katere obstaja vsaj možna vzročna povezava z lamivudinom. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Kategorije pogostnosti, pripisane neželenim učinkom, v glavnem temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj s skupaj 1171 bolniki s kroničnim hepatitisom B, ki so prejeli 100 mg lamivudina.

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

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

Pediatrična populacija

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

Ostale posebne populacije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje zelo velikih odmerkov lamivudina pri akutnih študijah na živalih ni vplivalo toksično na noben organ. O posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku so na voljo le omejeni podatki. Smrtnih izidov ni bilo, bolniki pa so okrevali. Po takšnem prevelikem odmerjanju specifični znaki ali simptomi niso bili opaženi.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker se lamivudin izloča z dializo, se v primeru prevelikega odmerjanja lahko uporabi kontinuirana hemodializa, vendar pa to še ni preučeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

Klinične izkušnje

Izkušnje pri HBeAg pozitivnih bolnikih s CHB in kompenzirano jetrno boleznijo

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

Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom še dodatni 2 leti je pri bolnikih, pri katerih v začetnih enoletnih nadzorovanih študijah ni prišlo do serokonverzije HBeAg, privedlo do nadaljnjega izboljšanja fibroze. Pri 41/82 (50 %) bolnikov z YMDD mutantom HBV in pri 40/56 (71 %) bolnikov brez YMDD mutanta HBV je prišlo do izboljšanja vnetnih sprememb jeter. Pri 19/30 (63 %) bolnikov brez YMDD mutanta in 22/44 (50 %) bolnikov z mutantom je prišlo do izboljšanja fibroze. Pri petih odstotkih (3/56) bolnikov brez YMDD mutanta in 13 % (11/82) bolnikov z YMDD mutantom je prišlo do poslabšanja vnetnih sprememb v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem. Do progresije v cirozo je prišlo pri 4/68 (6 %) bolnikov z YMDD mutantom in pri nobenem od bolnikov brez YMDD mutanta.

V študiji podaljšane zdravljenja pri bolnikih v Aziji (NUCB3018) je bil ob zaključku 5-letnega zdravljenja odstotek serokonverzije HBeAg 48 % (28/58), odstotek normalizacije ALT pa 47 % (15/32). Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi ALT se je serokonverzija HBeAg povečala; do serokonverzije je prišlo pri 77 % (20/26) bolnikov, ki so imeli pred zdravljenjem ALT > 2x ZMN (zgornja meja normale). Po preteku 5 let so bile pri vseh bolnikih ravni HBV DNA nezaznavne ali nižje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem.

Nadaljnji rezultati, izhajajoči iz študije pri bolnikih z YMDD mutantom, so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v 5 letih glede na status YMDD (Azijska študija NUCB3018)

Status YMDD mutanta HBV	Osebe, % (št.)	
	YMDD¹	Brez YMDD¹
<u>Serokonverzija HBeAg</u>		
- Vsi bolniki	38 (15/40)	72 (13/18)
- Bolniki z izhodiščno vrednostjo ALT ≤ 1 x ZMN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Bolniki z izhodiščno vrednostjo ALT > 2 x ZMN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nezaznavna HBV DNA</u>		
- Izhodiščna vrednost ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. teden ⁴		
negativna	8 (2/25)	0
pozitivna < izhodiščna vrednost	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivna > izhodiščna vrednost	0	0
<u>Normalizacija ALT</u>		
- Izhodiščna vrednost normalna vrednost	28 (11/40)	33 (6/18)
vrednost višja od normalne vrednosti	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. teden		
normalna vrednost	46 (13/28)	50 (2/4)
vrednost višja od normalne vrednosti < izhodiščna vrednost	21 (6/28)	0
vrednost višja od normalne vrednosti > izhodiščna vrednost	32 (9/28)	50 (2/4)

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

2 Zgornja meja normale

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

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

Na voljo so tudi primerjalni podatki o histološki oceni glede na YMDD status, vendar le za obdobje do treh let. Pri bolnikih z YMDD mutantom HBV je pri 18/39 (46 %) prišlo do izboljšanja nekrotičnih in vnetnih sprememb, pri 9/39 (23 %) pa do poslabšanja. Pri bolnikih brez YMDD mutanta je prišlo do izboljšanja nekrotičnih in vnetnih sprememb pri 20/27 (74 %) bolnikov, do poslabšanja pa pri 2/27 (7 %) bolnikov.

Po prekinitvi zdravljenja z lamivudinom po serokonverziji HBeAg sta serološki odziv in klinična remisija običajno stanovitna. Vendar pa lahko po serokonverziji pride do relapsa. V študiji dolgotrajnega spremljanja bolnikov, ki so se po serokonverziji prenehali zdraviti z lamivudinom, je pri 39 % oseb prišlo do poznega virusnega relapsa. Po serokonverziji HBeAg torej priporočamo občasno

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

Pri bolnikih, ki so bili po prekinitvi zdravljenja nadzirani do 16 tednov, je bilo zvišanje ALT eno leto po zdravljenju pogosteje opaženo pri bolnikih, ki so dobivali lamivudin, kot pa pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V preglednici 3 je prikazano zvišanje ALT po zdravljenju med 52. in 68. tednom pri bolnikih, katerim so v 52. tednu ukinili lamivudin, v primerjavi z bolniki v isti študiji, ki so celo obdobje zdravljenja dobivali placebo. Odstotek bolnikov, ki so imeli zvišane vrednosti ALT po zdravljenju v povezavi s povečanjem nivoja bilirubina, je bil nizek in podoben pri bolnikih, ki so jemali ali lamivudin ali placebo.

Preglednica 3: Zvišanje ALT po zaključku zdravljenja v dveh s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih

Nenormalna vrednost	Bolniki z zvišano aktivnostjo ALT/ Opazovani bolniki*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2 x osnovna vrednost	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq 3 x osnovna vrednost [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq 2 x osnovna vrednost in absolutni ALT > 500 i.e./l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2 x osnovna vrednost; in bilirubin > 2 x ZMN in \geq 2 x osnovna vrednost	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*vsak bolnik je lahko predstavljen v eni ali več kategorijah

[†]Primerljivo stopnji 3 toksičnosti v skladu z modificiranimi kriteriji WHO

ZMN = zgornja meja normale

Izkušnje pri HBeAg negativnih bolnikih s CHB

Prvotni podatki kažejo, da je učinkovitost lamivudina pri HBeAg negativnih bolnikih s CHB podobna tisti pri HBeAg pozitivnih bolnikih s CHB, s supresijo HBV DNA pod mejo dokazljivosti s testom pri 71 % bolnikov, normalizacijo ALT pri 67 % in izboljšanjem HAI pri 38 % bolnikov po enem letu zdravljenja. Pri večini bolnikov (70 %) je po ukinitvi zdravljenja z lamivudinom ponovno prišlo do virusne replikacije. Podatki so na voljo iz študije s podaljšanim zdravljenjem (NUCAB3017) pri HBeAg negativnih bolnikih, ki so se zdravili z lamivudinom. Po dveh letih zdravljenja v tej študiji se je normalizacija ALT pojavila pri 30/69 (43 %) bolnikov, pri 32/68 (47 %) je bila HBV DNA nezaznavna, nekrozne in vnetne spremembe pa so se izboljšale pri 18/49 (37 %) bolnikov. Pri bolnikih brez YMDD mutanta HBV se je pri 14/22 (64 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 1/22 (5 %) pa se je stanje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem poslabšalo. Pri bolnikih z YMDD mutantom se je pri 4/26 (15 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 8/26 (31 %) bolnikih pa se je stanje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem poslabšalo. Pri nobenem od bolnikov v obeh skupinah ni prišlo do progresije v cirozo.

Pogostnost pojava YMDD mutanta in vpliv na odziv na zdravljenje

Monoterapija z lamivudinom privede do selekcije YMDD mutanta HBV pri približno 24 % bolnikov po enem letu zdravljenja in po 5-ih letih zdravljenja naraste do 69 %. Pojav YMDD mutanta HBV je povezan z zmanjšano odzivnostjo na zdravljenje pri nekaterih bolnikih, ki se kaže kot povečanje vrednosti HBV DNA in vrednosti ALT glede na prejšnje vrednosti med zdravljenjem, kot poslabšanje znakov in simptomov hepatitisa in/ali poslabšanje nekroznih in vnetnih sprememb jeter. Glede na tveganje za YMDD mutant HBV vzdrževanje monoterapije z lamivudinom ni primerno za bolnike, ki imajo 24. teden zdravljenja ali pozneje v serumu zaznavno HBV DNA (glejte poglavje 4.4).

V dvojno slepi študiji pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B z YMDD mutantom HBV in kompenzirano boleznijo jeter (NUC20904) z zmanjšanim virološkim in biokemičnim odzivom na lamivudin (n=95) je dodajanje 10 mg adefovirjevega dipivoksila enkrat dnevno k obstoječi uporabi 100 mg lamivudina v času 52 tednov povzročilo povprečno znižanje HBV DNA za 4,6 log₁₀ kopij/ml v primerjavi s povprečnim zvečanjem HBV DNA za 0,3 log₁₀ kopij/ml pri bolnikih, ki so bili

zdravljeni samo z lamivudinom. Normalizacija vrednosti ALT se je pojavila pri 31 % (14/45) bolnikov, ki so imeli kombinirano zdravljenje, v primerjavi s 6 % (3/47) pri tistih, ki so prejeli samo lamivudin. Supresija virusa se je (nadaljevalna študija NUC20917) s kombiniranim zdravljenjem med drugim letom zdravljenja ohranila do 104. tedna in bolniki so še naprej imeli izboljšanje virološkega in biokemičnega odziva.

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

Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo

S placebom nadzorovane študije pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo se smatrajo kot neprimerne, zato niso bile izvedene. V nenadzorovanih študijah, kjer so lamivudin dajali pred ali med transplantacijo, je bila dokazana učinkovita supresija HBV DNA in normalizacija ALT. Če se je zdravljenje z lamivudinom nadaljevalo po transplantaciji, je prišlo do zmanjšanja reinfekcij presadka s HBV, izginotje HBsAg je poraslo, stopnja enoletnega preživetja pa je bila med 76 in 100 %.

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

Štirideset bolnikov (HBeAg negativni ali HBeAg pozitivni) z dekompenzirano jetrno boleznijo ali rekurentnim HBV po transplantaciji jeter in YMDD mutantom je bilo prav tako vključenih v odprti del študije NUC20904. 52-tedensko zdravljenje z lamivudinom v odmerku 100 mg in dodatkom 10 mg adefovirjevega dipivoksila enkrat dnevno je vrednosti HBV DNA v povprečju zmanjšalo za 4,6 log₁₀ kopij/ml. Po enem letu zdravljenja so opazili tudi izboljšanje jetrne funkcije. Ta stopnja supresije virusa se je (nadaljevalna študija NUC20917) s kombiniranim zdravljenjem med drugim letom zdravljenja ohranila do 104. tedna; večina bolnikov je imela izboljšane označevalce delovanja jeter in jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo.

Izkušnje pri bolnikih s CHB z napredovano fibrozo ali cirozo

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

Izkušnje pri otrocih in mladostnikih

Lamivudin so dajali otrokom in mladostnikom s kompenziranim CHB med s placebom nadzorovano študijo pri 286 bolnikih, starih od 2 do 17 let. Populacija je bila v glavnem sestavljena iz otrok z minimalnim hepatitisom B. Otroci, stari od 2 do 11 let, so jemali odmerek 3 mg/kg enkrat dnevno (do največjega odmerka 100 mg dnevno), mladostniki, stari 12 let in več, pa so jemali odmerek 100 mg enkrat dnevno. Ta odmerek je treba še dodatno potrditi. Pri tej populaciji razlika v odstotkih

serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in HBV DNA, ter pojav protiteles HBeAb) med placebom in lamivudinom ni bila statistično signifikantna (po enem letu je bila 13 % (12/95) za placebo v primerjavi z 22 % (42/191) za lamivudin; $p = 0,0057$). Pojavnost YMDD mutantnega HBV je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih, v obsegu od 19 % v 52. tednu do 45 % pri bolnikih, ki so se kontinuirano zdravili 24 mesecev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamivudin se iz gastrointestinalnega trakta dobro absorbira, biološka uporabnost peroralno danega lamivudina pri odraslih pa je normalno med 80 in 85 %. Po peroralnem vnosu je povprečen čas (t_{max}) do dosežene maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) približno ena ura. Pri vrednostih terapevtskega odmerka, npr. 100 mg enkrat dnevno, se C_{max} giblje v intervalu med 1,1 in 1,5 $\mu\text{g/ml}$, najnižje koncentracije pa so 0,015 do 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Sočasno jemanje lamivudina s hrano ima za posledico zakasnitev t_{max} in zmanjšanje C_{max} (zmanjšanje za do 47 %), vendar na obseg (na osnovi AUC) absorpcije lamivudina ne vpliva, torej se lamivudin lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Z intravenskimi študijami je bil ugotovljen povprečni volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Lamivudin kaže v območju terapevtskega odmerka linearno farmakokinetiko in nizko vezavo na plazemski protein albumin.

Omejeni podatki kažejo, da lamivudin prodira v centralni živčni sistem in doseže cerebrospinalno tekočino (CSF - "*cerebro-spinal fluid*"). Povprečno razmerje CSF/serum koncentracij lamivudina 2 do 4 ure po peroralnem vnosu je bilo približno 0,12.

Presnova

Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Zaradi majhnega (5 do 10 %) obsega jetrne presnove in majhne vezave na plazemske proteine je verjetnost interakcij presnovnih substanc z lamivudinom majhna.

Izločanje

Povprečni sistemski očistek lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Razpolovni čas izločanja je 5 do 7 ur. Lamivudin se večinoma izloča v urin nespremenjen preko glomerularne filtracije in aktivne sekrecije (organski kationski transportni sistem). Približno 70 % izločenega lamivudina gre na račun ledvičnega očistka.

Posebne populacije

Študije pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic kažejo, da renalna disfunkcija prizadene izločanje lamivudina. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Pri oslabljenem delovanju jeter ostane farmakokinetika lamivudina nespremenjena. Omejeni podatki pri bolnikih s transplantacijo jeter kažejo, da farmakokinetika lamivudina pri oslabljeni jetrni funkciji ni znatno prizadeta, vendar slednje ne velja pri sočasni ledvični disfunkciji.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah toksičnosti na živalih dajanje velikih odmerkov lamivudina ni bilo povezano s toksičnostjo za kakšen pomemben organ. Pri največjih odmerkih so bili opaženi manjši učinki na pokazatelje jetrne in ledvične funkcije ter občasno zmanjšanje teže jeter. Zmanjšanje števila eritrocitov in nevtrofilcev se je pokazal kot učinek z najverjetnejšo klinično pomembnostjo. Ti dogodki v kliničnih študijah niso bili pogosti.

Z bakterijskimi testi mutagenost lamivudina ni bila dokazana, vendar je podobno kot mnogi nukleozidni analogi pokazal aktivnost v *in vitro* citogenetskem testu in testu na mišjem limfomu. Lamivudin *in vivo* ni bil genotoksičen pri odmerkih, s katerimi so bile dosežene v plazmi približno 60- do 70-krat večje koncentracije od pričakovanih kliničnih plazemskih koncentracij. Ker se *in vitro* mutagene aktivnosti lamivudina z *in vivo* testi ni dalo potrditi, se sklepa, da lamivudin med zdravljenjem bolnikov ne bi smel predstavljati genotoksičnega tveganja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso podale dokazov o teratogenosti, pokazale pa so, da ne vpliva na plodnost samcev ali samic. Po izpostavitvi brejih kunčic koncentracijam lamivudina, ki so primerljive s tistimi, doseženimi pri človeku, pride do zgodnjega embrionalnega pogina, do slednjega pa ne pride pri podganah in to kljub zelo visoki sistemski izpostavljenosti.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 400
polisorbat 80
sintetični rumeni in rdeči železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle, ki vsebujejo 28 ali 84 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu, prevlečenem s polivinilkloridom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. julij 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Zeffix 5 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg lamivudina

Pomožne snovi z znanim učinkom:

saharoza 20 % w/v (4 g/20 ml)
metilparahidroksibenzoat (E218) 1,5 mg/ml
propilparahidroksibenzoat (E216) 0,18 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do blede rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zeffix je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih:

- s kompenzirano jetrno boleznijo, z znaki aktivne replikacije virusa, s trajnim povečanjem vrednosti serumske alanin-aminotransferaze (ALT) in histološkimi dokazi aktivnega vnetja in/ali fibroze jeter. Začetek zdravljenja z lamivudinom pride v upoštevanje, kadar uporaba drugega protivirusnega zdravila z višjo genetsko pregrado proti odpornosti ni na razpolago oz. ni primerna (glejte poglavje 5.1).
- z dekompenzirano jetrno boleznijo v kombinaciji z drugim zdravilom, ki nima navzkrižne odpornosti z lamivudinom (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Zeffix je 100 mg enkrat dnevno.

Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo, se mora lamivudin vedno uporabljati v kombinaciji z drugim zdravilom, ki nima navzkrižne odpornosti z lamivudinom, da se zmanjša tveganje za rezistenco ter da se doseže hitro zaustavitev virusne okužbe.

Trajanje zdravljenja

Optimalni čas zdravljenja ni znan.

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B (CHB) brez ciroze mora zdravljenje trajati še vsaj 6-12 mesecev po potrditvi serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in HBV DNA ter detekcija HBeAb), da se omeji tveganje virusnega relapsa, ali do serokonverzije HBsAg ali pa se zmanjša učinkovitost (glejte poglavje 4.4). Po prenehanju zdravljenja je treba redno kontrolirati koncentracijo ALT in HBV DNA v serumu, da bi odkrili morebiten pozni virološki relaps.
- Pri HBeAg negativnih (pre-core mutanta) bolnikih s CHB brez ciroze je treba zdravljenje nadaljevati vsaj do HBs serokonverzije ali do pojava znakov izgube učinkovitosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem so priporočljive redne ponovne ocene za potrditev, da je nadaljevanje izbranega zdravljenja za bolnika ustrezno.
- Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo ali cirozo in pri bolnikih s presajenimi jetri prekinitev zdravljenja ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Če se zdravljenje z lamivudinom prekine, je treba bolnike periodično nadzirati glede dokazov rekurentnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Klinična odpornost

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

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

Posebne populacije

Ledvična okvara

Zaradi zmanjšane očistke pri bolnikih z zmernim do hudo oslABLJENIM delovanjem ledvic so serumske koncentracije (AUC) lamivudina zvečane. Tako je treba pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto odmerek zmanjšati. Če so potrebni odmerki manjši od 100 mg, je treba uporabiti zdravilo Zeffix peroralno raztopino (glejte preglednico 1 spodaj).

Preglednica 1: Odmerjanje zdravila Zeffix pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim očistkom.

Očistek kreatinina ml/min	Začetni odmerek zdravila Zeffix peroralne raztopine	Vzdrževalni odmerek enkrat dnevno
30 do < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Razpoložljivi podatki pri bolnikih, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo (4 ure ali manj dialize 2- do 3-krat tedensko), kažejo, da po začetnem zmanjšanju odmerka lamivudina in korekciji glede na bolnikov očistek kreatinina nadaljnje uravnave odmerka med dializo niso potrebne.

Jetrna okvara

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z jetrno okvaro, tudi pri tistih s končnim stadijem jetrne bolezni, ki čakajo na transplantacijo, kažejo, da jetrna disfunkcija farmakokinetike lamivudina znatno ne prizadene. Na osnovi teh podatkov pri bolnikih z jetrno okvaro, razen v primeru sočasnega oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka ni treba prilagajati.

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zeffix pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let ni bila dokazana. Na podlagi zadnjih dostopnih podatkov, ki so opisani v poglavjih 4.4 in 5.1 ni mogoče dati priporočil glede odmerjanja.

Način uporabe

peroralna uporaba Zdravilo Zeffix se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanja hepatitisa

Poslabšanja med zdravljenjem

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

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

Poslabšanja po prenehanju zdravljenja

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

Poslabšanja pri bolnikih z dekompenzirano cirozo

Prejemniki presajenih organov in bolniki z dekompenzirano cirozo so v večji nevarnosti glede aktivne replikacije virusa. Zaradi mejne funkcijske sposobnosti jeter pri takšnih bolnikih lahko ponoven zagon

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

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

Moteno delovanje mitohondrijev

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

Pediatrični bolniki

Lamivudin se je uporabljal pri otrocih (2 leti in starejši) in mladostnikih s kompenziranim kroničnim hepatitisom B. Vendar uporaba lamivudina v tej populaciji bolnikov, zaradi omejenih podatkov, trenutno ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Hepatitis delta ali hepatitis C

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

Imunosupresivno zdravljenje

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

Spremljanje

Med zdravljenjem z zdravilom Zeffix je treba bolnike redno nadzirati. Serumske vrednosti ALT in HBV DNA vrednosti je potrebno preveriti vsake 3 mesece in pri HBeAg pozitivnih bolnikih pa je HBeAg potrebno preveriti vsakih 6 mesecev.

Sočasna okužba z virusom HIV

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

Prenos hepatitisa B

Pri nosečnicah, ki se zdravijo z lamivudinom, je malo podatkov o prenosu virusa hepatitisa B z matere na plod. Slediti je treba standardnim priporočenim postopkom za imunizacijo otrok proti hepatitisu B.

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

Interakcije z drugimi zdravili

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

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

Intoleranca na pomožne snovi

Bolniki z redkimi hereditarnimi težavami intolerance za fruktozo, malabsorpcije tipa glukoza-galaktoza ali insuficience saharaze-izomaltaze, tega zdravila ne smejo jemati.

Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba razložiti, da vsak odmerek peroralne raztopine (100 mg = 20 ml) vsebuje 4 g saharoze.

Peroralna raztopina vsebuje propilparahidroksibenzoat in metilparahidroksibenzoat, ki lahko pri posameznikih povzročita alergijsko reakcijo. Alergijska reakcija je lahko odložena tipa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so bile izvedene le pri odraslih.

Zaradi omejene presnove in vezave na plazemske proteine ter skoraj popolnega izločanja nespremenjene učinkovine skozi ledvice je verjetnost presnovnih interakcij nizka.

Lamivudin se pretežno izloča z aktivno sekrecijo organskih kationov. Treba je upoštevati možnost interakcij z drugimi zdravili, ki se uporabljajo sočasno, še posebno, če je njihova glavna pot izločanja aktivna renalna sekrecija preko organskega kationskega transportnega sistema, npr. trimetoprim. Druga zdravila (npr. ranitidin, cimetidin) se le deloma izločajo s pomočjo tega mehanizma in niso kazala interakcij z lamivudinom.

Malo je verjetno, da bi učinkovine, za katere se je izkazalo, da se primarno izločajo bodisi preko aktivne organske anionske poti bodisi z glomerularno filtracijo, povzročile klinično pomembne interakcije z lamivudinom. Dajanje 160 mg/800 mg trimetoprima/sulfametoksazola je izpostavljenost lamivudinu zvečalo za 40 %. Lamivudin nima učinka na farmakokinetiko trimetoprima ali sulfametoksazola. Če bolnik nima oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka lamivudina kljub temu ni treba prilagajati.

Opaženo je bilo zmerno zvečanje C_{max} (28 %) zidovudina, če se je uporabljal sočasno z lamivudinom, vendar se celotna izpostavljenost (AUC) ni znatno spremenila. Zidovudin ni imel učinka na farmakokinetiko lamivudina (glejte poglavje 5.2).

V primeru sočasne uporabe obeh zdravil lamivudin nima farmakokinetičnih interakcij z interferonom alfa. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali lamivudin in pogosto uporabljana imunosupresivna zdravila (npr. ciklosporin A), ni bilo opaznih klinično pomembnih neželenih interakcij. Vendar formalne študije o interakcijah še niso bile izvedene.

Emtricitabin

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

Kladribin

In vitro lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina. Posledica tega je možno tveganje za neučinkovitost kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki

potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom. Sočasna uporaba lamivudina in kladribina zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sorbitol

Sočasna uporaba raztopine sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) z enkratnim odmerkom 300 mg (dnevni odmerek za odrasle z virusom HIV) lamivudina v peroralni raztopini je pri odraslih povzročila od količine sorbitola odvisno zmanjšanje izpostavljenosti (AUC_{∞}) lamivudinu za 14 %, 32 % oziroma 36 % ter zmanjšanje C_{max} lamivudina za 28 %, 52 % in 55 %. Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Zeffix z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, toda ne pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je, da lamivudin pri človeku prehaja skozi placentno.

Na voljo so podatki Registra protiretrovirusnih zdravil med nosečnostjo (*Antiretroviral Pregnancy Registry*), ki zajemajo izpostavljenost več kot 1000 izidov nosečnic v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov nosečnic v drugem in tretjem trimesečju in ne kažejo malformacijskih učinkov ali učinkov na plod ali novorojenčka. Manj kot 1 % teh žensk se je zdravilo zaradi HBV; večina se je zdravila zaradi okužbe z virusom HIV, z večjimi odmerki in sočasno z drugimi zdravili. Zdravilo Zeffix se lahko uporablja med nosečnostjo, če je klinično potrebno.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

Moteno delovanje mitohondrijev

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so naštetih spodaj glede na organski sistem in pogostnost. Kategorije pogostnosti so omejene le na tiste neželene učinke, za katere obstaja vsaj možna vzročna povezava z lamivudinom. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Kategorije pogostnosti, pripisane neželenim učinkom, v glavnem temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj s skupaj 1171 bolniki s kroničnim hepatitisom B, ki so prejeli 100 mg lamivudina.

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

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

Pediatrična populacija

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

Ostale posebne populacije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje zelo velikih odmerkov lamivudina pri akutnih študijah na živalih ni vplivalo toksično na noben organ. O posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku so na voljo le omejeni podatki. Smrtnih izidov ni bilo, bolniki pa so okrevali. Po takšnem prevelikem odmerjanju specifični znaki ali simptomi niso bili opaženi.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker se lamivudin izloča z dializo, se v primeru prevelikega odmerjanja lahko uporabi kontinuirana hemodializa, vendar pa to še ni preučeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

Klinične izkušnje

Izkušnje pri HBeAg pozitivnih bolnikih s CHB in kompenzirano jetrno boleznijo

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

Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom še dodatni 2 leti je pri bolnikih, pri katerih v začetnih enoletnih nadzorovanih študijah ni prišlo do serokonverzije HBeAg, privedlo do nadaljnjega izboljšanja fibroze. Pri 41/82 (50 %) bolnikov z YMDD mutantom HBV in pri 40/56 (71 %) bolnikov brez YMDD mutanta HBV je prišlo do izboljšanja vnetnih sprememb jeter. Pri 19/30 (63 %) bolnikov brez YMDD mutanta in 22/44 (50 %) bolnikov z mutantom je prišlo do izboljšanja fibroze. Pri petih odstotkih (3/56) bolnikov brez YMDD mutanta in 13 % (11/82) bolnikov z YMDD mutantom je prišlo do poslabšanja vnetnih sprememb v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem. Do progresije v cirozo je prišlo pri 4/68 (6 %) bolnikov z YMDD mutantom in pri nobenem od bolnikov brez YMDD mutanta.

V študiji podaljšanega zdravljenja pri bolnikih v Aziji (NUCB3018) je bil ob zaključku 5-letnega zdravljenja odstotek serokonverzije HBeAg 48 % (28/58), odstotek normalizacije ALT pa 47 % (15/32). Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi ALT se je serokonverzija HBeAg povečala; do serokonverzije je prišlo pri 77 % (20/26) bolnikov, ki so imeli pred zdravljenjem ALT > 2x ZMN (zgornja meja normale). Po preteku 5 let so bile pri vseh bolnikih ravni HBV DNA nezaznavne ali nižje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem.

Nadaljnji rezultati, izhajajoči iz študije pri bolnikih z YMDD mutantom, so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v 5 letih glede na status YMDD (Azijska študija) NUCB3018

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

1 Bolniki z YMDD mutantom so bolniki, ki so v obdobju 5-ih let imeli v katerem koli časovnem obdobju $\geq 5\%$ YMDD mutanta HBV. Bolniki brez YMDD mutanta so bolniki, ki so med 5 letnim trajanjem študije v vseh časovnih obdobjih imeli $\geq 95\%$ divjega tipa HBV.

2 Zgornja meja normale

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

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

Na voljo so tudi primerjalni podatki o histološki oceni glede na YMDD status, vendar le za obdobje do treh let. Pri bolnikih z YMDD mutantom HBV je pri 18/39 (46 %) prišlo do izboljšanja nekrotičnih in vnetnih sprememb, pri 9/39 (23 %) pa do poslabšanja. Pri bolnikih brez YMDD mutanta je prišlo do izboljšanja nekrotičnih in vnetnih sprememb pri 20/27 (74 %) bolnikov, do poslabšanja pa pri 2/27 (7 %) bolnikov.

Po prekinitvi zdravljenja z lamivudinom po serokonverziji HBeAg sta serološki odziv in klinična remisija običajno stanovitna. Vendar pa lahko po serokonverziji pride do relapsa. V študiji dolgotrajnega spremljanja bolnikov, ki so se po serokonverziji prenehali zdraviti z lamivudinom, je pri 39 % oseb prišlo do poznega relapsa. Po serokonverziji HBeAg torej priporočamo občasno preverjanje ali sta se serološki in klinični odziv ohranila. Pri bolnikih, pri katerih se serološki odziv ni ohranil je potrebno razmisliti o ponovnem zdravljenju z lamivudinom ali uvedbi alternativnega protivirusnega zdravila, da bi se tako ponovno vzpostavila klinična nadzorovanost HBV.

Pri bolnikih, ki so bili po prekinitvi zdravljenja nadzirani do 16 tednov, je bilo zvišanje ALT eno leto po zdravljenju pogosteje opaženo pri bolnikih, ki so dobivali lamivudin, kot pa pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V preglednici 3 je prikazano zvišanje ALT po zdravljenju med 52. in 68. tednom pri bolnikih, katerim so v 52. tednu ukinili lamivudin, v primerjavi z bolniki v isti študiji, ki so celo obdobje zdravljenja dobivali placebo. Odstotek bolnikov, ki so imeli zvišane vrednosti ALT po

zdravljenju v povezavi s povečanjem nivoja bilirubina, je bil nizek in podoben pri bolnikih, ki so jemali ali lamivudin ali placebo.

Preglednica 3: Zvišanje ALT po zaključku zdravljenja v dveh s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih

Nenormalna vrednost	Bolniki z zvišano aktivnostjo ALT/ Opazovani bolniki*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2 x osnovna vrednost	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq 3 x osnovna vrednost [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq 2 x osnovna vrednost in absolutni ALT > 500 i.e./l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2 x osnovna vrednost; in bilirubin > 2 x ZMN in \geq 2 x osnovna vrednost	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*vsak bolnik je lahko predstavljen v eni ali več kategorijah

[†]Primerljivo stopnji 3 toksičnosti v skladu z modificiranimi kriteriji WHO

ZMN = zgornja meja normale

Izkušnje pri HBeAg negativnih bolnikih s CHB

Prvotni podatki kažejo, da je učinkovitost lamivudina pri HBeAg negativnih bolnikih s CHB podobna tisti pri HBeAg pozitivnih bolnikih s CHB, s supresijo HBV DNA pod mejo dokazljivosti s testom pri 71 % bolnikov, normalizacijo ALT pri 67 % in izboljšanjem HAI pri 38 % bolnikov po enem letu zdravljenja. Pri večini bolnikov (70 %) je po ukinitvi zdravljenja z lamivudinom ponovno prišlo do virusne replikacije. Podatki so na voljo iz študije s podaljšanim zdravljenjem (NUCAB3017) pri HBeAg negativnih bolnikih, ki so se zdravili z lamivudinom. Po dveh letih zdravljenja v tej študiji se je normalizacija ALT pojavila pri 30/69 (43 %) bolnikov, pri 32/68 (47 %) je bila HBV DNA nezaznavna, nekrozne in vnetne spremembe pa so se izboljšale pri 18/49 (37 %) bolnikov. Pri bolnikih brez YMDD mutanta HBV se je pri 14/22 (64 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 1/22 (5 %) pa se je stanje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem poslabšalo. Pri bolnikih z YMDD mutantom se je pri 4/26 (15 %) pokazalo izboljšanje nekroznih in vnetnih sprememb, pri 8/26 (31 %) bolnikih pa se je stanje v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem poslabšalo. Pri nobenem od bolnikov v obeh skupinah ni prišlo do progresije v cirozo.

Pogostnost pojava YMDD mutanta in vpliv na odziv na zdravljenje

Monoterapija z lamivudinom privede do selekcije YMDD mutanta HBV pri približno 24 % bolnikov po enem letu zdravljenja in po 5-ih letih zdravljenja naraste do 69 %. Pojav YMDD mutanta HBV je povezan z zmanjšano odzivnostjo na zdravljenje pri nekaterih bolnikih, ki se kaže kot povečanje vrednosti HBV DNA in vrednosti ALT glede na prejšnje vrednosti med zdravljenjem, kot poslabšanje znakov in simptomov hepatitisa in/ali poslabšanje nekroznih in vnetnih sprememb jeter. Glede na tveganje za YMDD mutant HBV vzdrževanje monoterapije z lamivudinom ni primerno za bolnike, ki imajo 24. teden zdravljenja ali pozneje v serumu zaznavno HBV DNA (glejte poglavje 4.4).

V dvojno slepi študiji pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B z YMDD mutantom HBV in kompenzirano boleznijo jeter (NUC20904) z zmanjšanim virološkim in biokemičnim odzivom na lamivudin (n=95) je dodajanje 10 mg adefovirjevega dipivoksila enkrat dnevno k obstoječi uporabi 100 mg lamivudina v času 52 tednov povzročilo povprečno znižanje HBV DNA za 4,6 log₁₀ kopij/ml v primerjavi s povprečnim zvečanjem HBV DNA za 0,3 log₁₀ kopij/ml pri bolnikih, ki so bili zdravljeni samo z lamivudinom. Normalizacija vrednosti ALT se je pojavila pri 31 % (14/45) bolnikov, ki so imeli kombinirano zdravljenje, v primerjavi s 6 % (3/47) pri tistih, ki so prejeli samo lamivudin. Supresija virusa se je (nadaljevalna študija NUC20917) s kombiniranim zdravljenjem med drugim letom zdravljenja ohranila do 104. tedna in bolniki so še naprej imeli izboljšanje virološkega in biokemičnega odziva.

V retrospektivni študiji za ugotovitev dejavnikov, povezanih s ponovnim povečanjem HBV DNA, je bilo 159 azijskih HBeAg-pozitivnih bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom in so jih spremljali

mediano skoraj 30 mesecev. Tisti, ki so imeli po 6 mesecih (24 tednih) zdravljenja z lamivudinom koncentracijo HBV DNA večjo kot 200 kopij/ml, so imeli 60 % možnost za pojav mutanta YMDD, v primerjavi z 8 % možnostjo pojava pri tistih, s koncentracijo HBV DNA manj kot 200 kopij/ml po 24 tednih, medtem ko je bila ta možnost v primeru koncentracije HBV DNA manj kot 1000 kopij/ml 13 % po 24 tednih zdravljenja s lamivudinom (NUCB3009 in NUCB3018).

Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo

S placebom nadzorovane študije pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo se smatrajo kot neprimerne, zato niso bile izvedene. V nenadzorovanih študijah, kjer so lamivudin dajali pred ali med transplantacijo, je bila dokazana učinkovita supresija HBV DNA in normalizacija ALT. Če se je zdravljenje z lamivudinom nadaljevalo po transplantaciji, je prišlo do zmanjšanja reinfekcij presadka s HBV, izginotje HBsAg je poraslo, stopnja enoletnega preživetja pa je bila med 76 in 100 %.

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

Štirideset bolnikov (HBeAg negativni ali HBeAg pozitivni) z dekompenzirano jetrno boleznijo ali rekurentnim HBV po transplantaciji jeter in YMDD mutantom je bilo prav tako vključenih v odprti del študije NUC20904. 52-tedensko zdravljenje z lamivudinom v odmerku 100 mg in dodatkom 10 mg adefovirjevega dipivoksila enkrat dnevno je vrednosti HBV DNA v povprečju zmanjšalo za 4,6 log₁₀ kopij/ml. Po enem letu zdravljenja so opazili tudi izboljšanje jetrne funkcije. Ta stopnja supresije virusa se je (nadaljevalna študija NUC20917) s kombiniranim zdravljenjem med drugim letom zdravljenja ohranila do 104. tedna; večina bolnikov je imela izboljšane označevalce delovanja jeter in jim je zdravljenje še naprej klinično koristilo.

Izkušnje pri bolnikih s CHB z napredovano fibrozo ali cirozo

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

Izkušnje pri otrocih in mladostnikih

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamivudin se iz gastrointestinalnega trakta dobro absorbira, biološka uporabnost peroralno danega lamivudina pri odraslih pa je normalno med 80 in 85 %. Po peroralnem vnosu je povprečen čas (t_{max}) do dosežene maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) približno ena ura. Pri vrednostih terapevtskega odmerka, npr. 100 mg enkrat dnevno, se C_{max} giblje v intervalu med 1,1 in 1,5 $\mu\text{g/ml}$, najnižje koncentracije pa so 0,015 do 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Sočasno jemanje lamivudina s hrano ima za posledico zakasnitev t_{max} in zmanjšanje C_{max} (zmanjšanje za do 47 %), vendar na obseg (na osnovi AUC) absorpcije lamivudina ne vpliva, torej se lamivudin lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Z intravenskimi študijami je bil ugotovljen povprečni volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Lamivudin kaže v območju terapevtskega odmerka linearno farmakokinetiko in nizko vezavo na plazemski protein albumin.

Omejeni podatki kažejo, da lamivudin prodira v centralni živčni sistem in doseže cerebrospinalno tekočino (CSF - "*cerebro-spinal fluid*"). Povprečno razmerje CSF/serum koncentracij lamivudina 2 do 4 ure po peroralnem vnosu je bilo približno 0,12.

Presnova

Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Zaradi majhnega (5 do 10 %) obsega jetrne presnove in majhne vezave na plazemske proteine je verjetnost interakcij presnovnih substanc z lamivudinom majhna.

Izločanje

Povprečni sistemski očistek lamivudina je približno 0,3 l/h/kg. Razpolovni čas izločanja je 5 do 7 ur. Lamivudin se večinoma izloča v urin nespremenjen preko glomerularne filtracije in aktivne sekrecije (organski kationski transportni sistem). Približno 70 % izločenega lamivudina gre na račun ledvičnega očistka.

Posebne populacije

Študije pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic kažejo, da renalna disfunkcija prizadene izločanje lamivudina. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Pri oslabljenem delovanju jeter ostane farmakokinetika lamivudina nespremenjena. Omejeni podatki pri bolnikih s transplantacijo jeter kažejo, da farmakokinetika lamivudina pri oslabljeni jetrni funkciji ni znatno prizadeta, vendar slednje ne velja pri sočasni ledvični disfunkciji.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah toksičnosti na živalih dajanje velikih odmerkov lamivudina ni bilo povezano s toksičnostjo za kakšen pomemben organ. Pri največjih odmerkih so bili opaženi manjši učinki na pokazatelje jetrne in ledvične funkcije ter občasno zmanjšanje teže jeter. Zmanjšanje števila eritrocitov in nevtrofilcev se je pokazal kot učinek z najverjetnejšo klinično pomembnostjo. Ti dogodki v kliničnih študijah niso bili pogosti.

Z bakterijskimi testi mutagenost lamivudina ni bila dokazana, vendar je podobno kot mnogi nukleozidni analogi pokazal aktivnost v *in vitro* citogenetskem testu in testu na mišjem limfomu. Lamivudin *in vivo* ni bil genotoksičen pri odmerkih, s katerimi so bile dosežene v plazmi približno 60- do 70-krat večje koncentracije od pričakovanih kliničnih plazemskih koncentracij. Ker se *in vitro* mutagene aktivnosti lamivudina z *in vivo* testi ni dalo potrditi, se sklepa, da lamivudin med zdravljenjem bolnikov ne bi smel predstavljati genotoksičnega tveganja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso podale dokazov o teratogenosti, pokazale pa so, da ne vpliva na plodnost samcev ali samic. Po izpostavitvi brejih kunčic koncentracijam lamivudina, ki so primerljive s tistimi, doseženimi pri človeku, pride do zgodnjega embrionalnega pogina, do slednjega pa ne pride pri podganah in to kljub zelo visoki sistemski izpostavljenosti.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza (20 % w/v)
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
citronska kislina (brezvodna)
propilenglikol
natrijev citrat
umetna aroma jagode
umetna aroma banane
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po prvem odprtju: 1 mesec

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle, ki vsebujejo 240 ml peroralne raztopine lamivudina v neprosojnih, belih plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE), z za otroke varno zaporko iz polipropilena. Škatli je priložen tudi polietilenski nastavek za aplikator in 10 ml peroralni aplikator, ki vsebuje polipropilensko cev (z mililitersko lestvico) in polietilenskim batom.

Za natančno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne raztopine je priložen peroralni aplikator.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/99/114/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. julij 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Velika Britanija

ali

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

Peroralna raztopina:

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemčija

ali

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

ali

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

- **Načrt obvladovanja tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA ZA TABLETE: škatla z 28 tabletami, škatla s 84 tabletami****1. IME ZDRAVILA**

Zeffix 100 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.

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

28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJE ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zefix 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: SN: NN:

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

škatla z 28 tabletami, škatla s 84 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Zeffix 100 mg tablete
lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA ZA PERORALNO RAZTOPINO****1. IME ZDRAVILA**

Zeffix 5 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Med drugim vsebuje tudi:
sladkor (saharoza), konzervansa: metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena plastenka vsebuje 240 ml peroralne raztopine.
Pakiranje vsebuje peroralni aplikator.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

Zavržite en mesec po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/99/114/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJE ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zefix 5 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN: NN:

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO PERORALNE RAZTOPINE

1. IME ZDRAVILA

Zeffix 5 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Med drugim vsebuje tudi:
sladkor (saharoza), konzervansa: metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena plastenka vsebuje 240 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zavržite en mesec po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/99/114/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJE ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zeffix 100 mg filmsko obložene tablete lamivudin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Zeffix in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Zeffix je lamivudin.

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

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

Virus hepatitisa B je virus, ki okuži jetra, povzroči dolgotrajno (kronično) okužbo in lahko vodi v okvaro jeter. Zdravilo Zeffix se lahko uporablja pri osebah, ki imajo okvarjena jetra, vendar jim jetra še vedno normalno delujejo (kompenzirana bolezen jeter), in v kombinaciji z drugimi zdravili pri osebah, ki imajo okvarjena jetra in jim ta ne delujejo normalno (dekompenzirana bolezen jeter).

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zeffix

Ne jemljite zdravila Zeffix

- če ste **alergični** na lamivudin ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).

➔ **Posvetujte se z zdravnikom**, če mislite, da to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Zeffix

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

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

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Zeffix:

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

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

Nosečnost

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

➔ **Posvetujte se z zdravnikom** glede tveganj in koristi jemanja zdravila Zeffix med vašo nosečnostjo.

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

Dojenje

Zdravilo Zeffix lahko prehaja v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o dojenju:

➔ **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete zdravilo Zeffix.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

3. Kako jemati zdravilo Zeffix

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

Bodite v rednih stikih z vašim zdravnikom

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

➔ **Bodite v stiku z zdravnikom in ne nehajte jemati zdravila Zeffix**, če vam tega ne svetuje zdravnik.

Koliko zdravila vzeti

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

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

➔ **Posvetujte se s svojim zdravnikom**, če to velja za vas.

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zeffix, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zeffix

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

Ne prenehajte jemati zdravila Zeffix

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

Alergijske reakcije

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

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

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

Neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z jemanjem zdravila Zeffix

Zelo pogost neželeni učinek (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki se lahko pokaže pri preiskavah krvi, je:

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

Pogost neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) je:

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

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

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

Zelo redek neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) je:

- laktacidoza (presežek mlečne kisline v krvi).

Ostali neželeni učinki

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

- oslabeledost mišičnega tkiva;
- poslabšanje jetrnih bolezní v primeru prekinitve jemanja zdravila Zeffix ali med zdravljenjem, če postane virus hepatitisa B odporen proti zdravilu Zeffix. Pri nekaterih ljudeh je to lahko smrtno.

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

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

Če se vam pojavi kakšen neželeni učinek

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Zeffix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zeffix

Učinkovina je lamivudin. Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lamivudina.

Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid, makrogol 400, polisorbát 80, sintetični rumeni in rdeči železov oksid.

Izgled zdravila Zeffix in vsebina pakiranja

Zeffix filmsko obložene tablete so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 28 ali 84 tablet v pretisnih omotih z zaščito, ki dokazuje, da še niso bile odprte. Tablete so karamelne barve, v obliki kapsule, bikonveksne in imajo na eni strani vtisnjeno oznako "GX CG5".

V vaši državi morda ni na voljo vseh navedenih pakiranj.

Izdelovalec

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Velika Britanija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

ali

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-med-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)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
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

Visitor 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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Zeffix 5 mg/ml peroralna raztopina *lamivudin*

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Zeffix in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Zeffix je lamivudin.

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

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

Virus hepatitisa B je virus, ki okuži jetra, povzroči dolgotrajno (kronično) okužbo in lahko vodi v okvaro jeter. Zdravilo Zeffix se lahko uporablja pri osebah, ki imajo okvarjena jetra, vendar jim jetra še vedno normalno delujejo (kompenzirana bolezen jeter), in v kombinaciji z drugimi zdravili pri osebah, ki imajo okvarjena jetra in jim ta ne delujejo normalno (dekompenzirana bolezen jeter).

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zeffix

Ne jemljite zdravila Zeffix

- če ste **alergični** na lamivudin ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).

➔ **Posvetujte se z zdravnikom**, če mislite, da to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Zeffix

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

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

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Zeffix:

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

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

Nosečnost

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

➔ **Posvetujte se z zdravnikom** glede tveganj in koristi jemanja zdravila Zeffix med vašo nosečnostjo.

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

Dojenje

Zdravilo Zeffix lahko prehaja v materino mleko. Če dojite, ali razmišljate o dojenju:

➔ **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete zdravilo Zeffix.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Zeffix vsebuje sladkor in konzervanse

Če ste sladkorni bolnik, prosimo upoštevajte, da vsak odmerek zdravila Zeffix (100 mg = 20 ml) vsebuje 4 g saharoze.

Zdravilo Zeffix vsebuje saharozo. Če vam je zdravnik povedal, da nekaterih sladkorjev ne prenašate, se, preden vzamete to zdravilo, posvetujte s svojim zdravnikom. Saharozna lahko škoduje zobem.

Zdravilo Zeffix vsebuje tudi konzervanse (*parahidroksibenzoate*), ki lahko povzročijo alergijske reakcije (lahko tudi zapoznele).

3. Kako jemati zdravilo Zeffix

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

Bodite v rednih stikih z vašim zdravnikom

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

➔ **Bodite v stiku z zdravnikom in ne nehajte jemati zdravila Zeffix**, če vam tega ne svetuje zdravnik.

Koliko zdravila vzeti

Običajni odmerek zdravila Zeffix je 20 ml (100 mg lamivudina) enkrat dnevno.

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek

➔ **Posvetujte se s svojim zdravnikom**, če to velja za vas.

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

Zdravilo Zeffix lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Za informacije kako meriti odmerek in jemati zdravilo glejte skico in navodila na koncu poglavja 6 tega navodila za uporabo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zeffix, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zeffix

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

Ne prenehajte jemati zdravilo Zeffix

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

Alergijske reakcije

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

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

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

Neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z jemanjem zdravila Zeffix

Zelo pogost neželeni učinek (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki se lahko pokaže pri preiskavah krvi, je:

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

Pogost neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) je:

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

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

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

Zelo redek neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) je:

- laktacidoza (presežek mlečne kisline v krvi).

Ostali neželeni učinki

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

- oslabelelost mišičnega tkiva;
- poslabšanje jetrnih bolezní v primeru prekinitve jemanja zdravila Zeffix ali med zdravljenjem, če postane virus hepatitisa B odporen proti zdravilu Zeffix. Pri nekaterih ljudeh je to lahko smrtno.

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

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

Če se vam pojavi kakšen neželeni učinek

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Zeffix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli.

Zavržite en mesec po prvem odprtju.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zeffix

Učinkovina je lamivudin. Vsak ml peroralne raztopine vsebuje 5 mg lamivudina.

Pomožne snovi so:

saharoza, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), citronska kislina, propilenglikol, natrijev citrat, umetna aroma jagode, umetna aroma banane, prečiščena voda.

Izgled zdravila Zeffix in vsebina pakiranja

Zeffix peroralna raztopina je na voljo v škatlah v katerih je bela polietilenska plastenka, z za otroke varno zaporko. Peroralna raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina z aromo jagode/banane. Platenka vsebuje 240 ml raztopine lamivudina (5 mg/ml). Škatli je priložen peroralni aplikator z merilno skalo v ml in nastavek za aplikator, ki ga je treba pred uporabo namestiti na plastenko.

Izdelovalec

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemčija

ali

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

ali

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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-med-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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
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

Lietuva

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

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)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
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

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

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

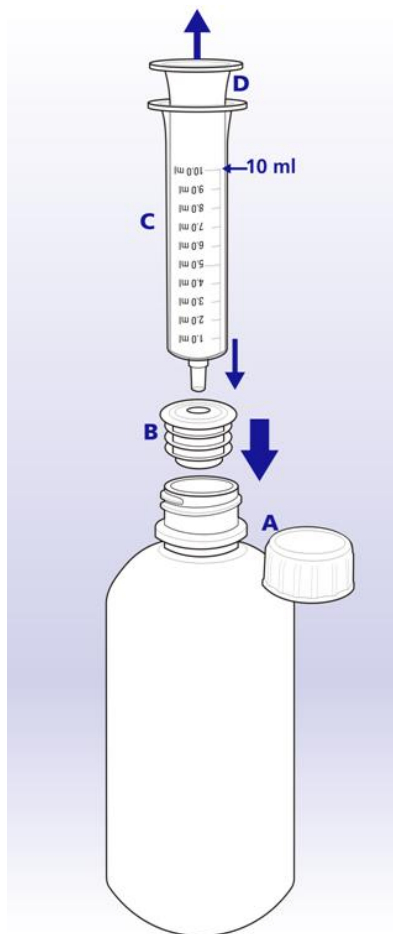
United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Kako meriti odmerek in jemati zdravilo



Za točno merjenje odmerka uporabite peroralni aplikator, ki je priložen v pakiranju (*glejte tudi poglavje 3*).

Ko je aplikator poln, vsebuje **10 ml raztopine**.

- 1** **Odstranite za otroke varno zaporko stekleničke (A)**. Varno jo shranite.
- 2** Držite stekleničko. **Potisnite nastavek (B) trdno v vrat stekleničke, kolikor daleč gre.**
- 3** **aplikator (C) trdno vstavite v nastavek.**
- 4** Obrnite stekleničko navzdol.
- 5** **Izvlomite bat aplikatorja (D)**, dokler aplikator ne vsebuje prvega dela vašega polnega odmerka.
- 6** Obrnite stekleničko v pravilen pokončen položaj. **Odstranite aplikator z nastavka.**
- 7** **Položite aplikator v usta tako**, da je konica aplikatorja ob notranji strani lica. **Bat počasi potiskajte noter**, da boste imeli čas pogoltniti. **Ne potisnite premočno** in ne brizgnite tekočine v zadnji del žrela, ker se lahko zadušite.
- 8** Na enak način **ponavljajte korake od 3 do 7**, dokler ne vzamete svojega celotnega odmerka. Če je na primer vaš odmerek 20 ml, morate vzeti 2 polna aplikatorja zdravila.
- 9** **Vzemite aplikator iz stekleničke** in ga skrbno **operite** s čisto vodo. Pustite ga, da se popolnoma posuši, preden ga ponovno uporabite. Nastavek pustite v steklenički.
- 10** **Stekleničko tesno zaprite z zaporko.**