PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lamivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Karamelovej farby, filmom obalená, podlhovastá, bikonvexná, s približným rozmerom 11 mm x 5 mm a na jednej strane s označením „GX CG5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zeffix je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých:

- s kompenzovaným ochorením pečene s dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšených sérových hladinách alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale pečene a/alebo fibrózy. O začatí liečby s lamivudínom sa má uvažovať iba v prípade, ak použitie alternatívneho antivirotika s vyššou genetickou bariérou k rezistencii nie je dostupné alebo vhodné (pozri časť 5.1).

- s dekompenzovaným ochorením pečene v kombinácii s druhým liečivom bez skríženej rezistencie na lamivudín (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zeffixom má začať lekár so skúsenosťami v liečení chronickej hepatitídy B.

<u>Dávkovanie</u>

Dospelí
Odporučená dávka Zeffixu je 100 mg jedenkrát denne.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene sa má lamivudín vždy použiť v kombinácii s druhým liečivom, bez skríženej rezistencie na lamivudín, na zníženie rizika rezistencie a na dosiahnutie rýchlej vírusovej supresie.

Dĺžka trvania liečby
Optimálna dĺžka trvania liečby nie je známa.

- U pacientov s HBeAg pozitívnou chronickou hepatitídou B (CHB) bez cirhózy sa liečba má podávať počas najmenej 6 - 12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou HBeAb), aby sa obmedzilo riziko virologického relapsu, alebo až do sérokonverzie HBsAg alebo pokým nedôjde k strate účinnosti (pozri časť 4.4). Sérové hladiny ALT a HBV DNA sa majú po ukončení liečby pravidelne sledovať, aby sa zistil prípadný oneskorený virologický relaps.

- U pacientov s HBeAg negatívnou CHB (infikovaných pre-core mutantmi) bez cirhózy sa má liečba podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo pokým nedôjde k strate účinnosti. Pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie vo zvolenej liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.
- U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo s cirhózou a u príjemcov transplantácie pečene sa prerušenie liečby neodporúča (pozri časť 5.1).

V prípade zastavenia liečby lamivudínom majú byť pacienti pravidelne monitorovaní s ohľadom na získanie dôkazov o rekurencii hepatitídy (pozri časť 4.4).

Klinická rezistencia
U pacientov buď s HBeAg pozitívnou, alebo HBeAg negatívnou CHB môže rozvoj YMDD (tyrozín-metionín-aspartát-aspartát) mutantu HBV viesť k zníženej terapeutickej odpovedi na lamivudín, o čom svedčí vzostup HBV DNA a ALT z predošlých hladín počas liečby. Aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie u pacientov užívajúcich lamivudín v monoterapii, má sa zvážiť prechod na alternatívne liečivo bez skríženej rezistencie na lamivudín alebo jeho pridanie, vychádzajúc z terapeutických odporúčaní, ak sérová hladina HBV DNA zostáva detegovateľná v 24. alebo po 24. týždni liečby (pozri časť 5.1).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek
Sérové koncentrácie lamivudínu (AUC) sú zvýšené u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zníženého klírensu obličiek. Preto má byť dávka u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min zredukovaná. Ak sú potrebné dávky pod 100 mg, má sa užívať Zeffix perorálny roztok (pozri tabuľku nižšie).

Tabuľka 1: Dávkovanie Zeffixu u pacientov so zníženým renálnym klírensom.

Klírens kreatinínu ml/min	**Prvá dávka Zeffixu perorálneho roztoku***	**Udržiavacia dávka jedenkrát denne**
Od 30 do < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
Od 15 do < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
Od 5 do < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Zeffix perorálny roztok obsahujúci 5 mg/ml lamivudínu.

Údaje získané od pacientov podstupujúcich intermitentnú hemodialýzu (≤ 4 h dialýzy 2- až 3-krát do týždňa) ukazujú, že po počiatočnom znížení dávky lamivudínu na správnu hodnotu vzhľadom na pacientov klírens kreatinínu nie sú potrebné žiadne ďalšie úpravy dávky, pokiaľ pacient podstupuje dialýzu.

Porucha funkcie pečene
Údaje získané od pacientov s poruchou funkcie pečene, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia pečene, ktorí čakajú na transplantáciu ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je signifikantne ovplyvnená hepatálnou dysfunkciou. Na základe týchto údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene úprava dávky nie je potrebná, ak nie je pridružená porucha funkcie obličiek.

Súčasná infekcia HIV
U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí sú súčasne liečení antiretrovírusovou kombinovanou liečbou vrátane lamivudínu alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, sa má

použiť dávka lamivudínu predpísaná na liečbu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami).

Staršie osoby
U starších pacientov nemá normálny priebeh starnutia sprevádzaný poklesom funkcie obličiek klinicky významný účinok na expozíciu lamivudínu, s výnimkou pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Zeffixu u dojčiat, detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.
Zeffix sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exacerbácie hepatitídy

Exacerbácie počas liečby
Spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú pomerne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením sérovej hladiny ALT. Po úvodnej antivírusovej liečbe sa u niektorých pacientov môžu zvýšiť sérové hladiny ALT, keďže sérové hladiny HBV DNA sa znižujú. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérových hladín ALT neboli všeobecne sprevádzané zvýšením koncentrácií sérového bilirubínu alebo príznakmi hepatálnej dekompenzácie.

Pri predĺženej terapii boli identifikované vírusové subpopulácie HBV so zníženou citlivosťou na lamivudín (YMDD mutant HBV). U niektorých pacientov môže rozvoj YMDD mutantu HBV viesť k exacerbácii hepatitídy, ktorá je detegovaná hlavne zvýšenými sérovými hladinami ALT a opätovným objavením sa HBV DNA (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí majú YMDD mutant HBV, sa má zvážiť prechod na alternatívne liečivo bez skríženej rezistencie na lamivudín alebo jeho pridanie, vychádzajúc z terapeutických odporúčaní (pozri časť 5.1).

Exacerbácie po ukončení liečby
Akútna exacerbácia hepatitídy sa pozorovala u pacientov, ktorí ukončili liečbu hepatitídy B a bola zvyčajne detegovaná zvýšením sérovej hladiny ALT a opätovným objavením sa HBV DNA.
V kontrolovaných skúšaniach fázy III s následným sledovaním bez aktívnej liečby bola incidencia zvýšenej hladiny ALT (viac ako 3-násobne od začiatku sledovania) po liečbe vyššia u pacientov liečených lamivudínom (21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (8 %). Percento pacientov, u ktorých došlo k jej zvýšeniu spolu so zvýšenou hladinou bilirubínu po liečbe, však bolo nízke a podobné v oboch liečebných skupinách (pozri tabuľku 3 v časti 5.1). U pacientov liečených lamivudínom sa väčšina hladín ALT zvýšených po liečbe vyskytla od 8. do 12. týždňa po liečbe. Väčšina udalostí spontánne vymizla, bolo však pozorovaných niekoľko úmrtí. Ak je podávanie Zeffixu ukončené, pacienti majú byť pravidelne klinicky monitorovaní ako aj pomocou vyhodnotenia funkčných pečeňových testov v sére (hladiny ALT a bilirubínu) aspoň počas štyroch mesiacov a potom tak, ako je to klinicky indikované.

Exacerbácie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou
Transplantovaní pacienti a pacienti s dekompenzovanou cirhózou sú vystavení zvýšenému riziku aktívnej vírusovej replikácie. V dôsledku minimálnej funkcie pečene u týchto pacientov môže reaktivácia hepatitídy po ukončení liečby lamivudínom alebo pri strate účinnosti počas liečby vyvolať ťažkú až smrteľnú dekompenzáciu. Títo pacienti majú mať monitorované klinické, virologické a sérologické parametre spojené s hepatitídou B, pečeňové a obličkové funkcie a antivírusovú odpoveď počas liečby (najmenej každý mesiac), a ak je liečba z nejakého dôvodu ukončená, aspoň 6 mesiacov po liečbe. Laboratórne parametre, ktoré majú byť monitorované, majú zahŕňať (minimálne) sérovú hladinu ALT, sérový bilirubín, albumín, ureu v krvi, kreatinín a stav vírusov: HBV antigén/protilátka a HBV DNA koncentráciu v sére, ak je to možné. Pacienti so známkami hepatálnej insuficiencie počas alebo po liečbe majú byť podľa potreby monitorovaní častejšie.

Neexistuje dostatočné množstvo údajov o tom, či je u pacientov, u ktorých sa rozvinú známky rekurencie hepatitídy po liečbe, prospešné opätovné začatie liečby lamivudínom.

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne. Hlavné hlásené nežiaduce udalosti sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlipazémia). Hlásené boli niektoré neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, kŕče, abnormálne správanie). Neurologické poruchy môžu byť prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené účinkom nukleozidových a nukleotidových analógov *in utero* musí byť klinicky a laboratórne sledované a musí byť kompletne vyšetrené na možnú mitochondriálnu dysfunkciu v prípade výskytu závažných prejavov alebo symptómov.

Pediatrickí pacienti

Lamivudín bol podávaný deťom (vo veku 2 rokov a viac) a dospievajúcim s kompenzovanou chronickou hepatitídou B. Vzhľadom na obmedzené údaje sa však podávanie lamivudínu tejto populácii pacientov v súčasnosti neodporúča (pozri časť 5.1).

Vírus hepatitídy delta alebo vírus hepatitídy C

Účinnosť lamivudínu u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy delta alebo vírusom hepatitídy C nebola stanovená a odporúča sa opatrnosť.

Imunosupresívna liečba

Údaje o používaní lamivudínu u HBeAg negatívnych pacientov (s pre-core mutovaným HBV) a u pacientov, ktorí sú súčasne liečení imunosupresívnymi režimami, vrátane chemoterapie pri rakovine, sú obmedzené. Lamivudín sa má u týchto pacientov používať opatrne.

Monitorovanie

Počas liečby Zeffixom majú byť pacienti pravidelne monitorovaní. Hladiny sérového ALT a HBV DNA majú byť monitorované v 3-mesačných intervaloch a u HBeAg pozitívnych pacientov sa HBeAg má posúdiť každých 6 mesiacov.

Súčasná infekcia HIV

U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí sú súčasne liečení antiretrovírusovou kombinovanou liečbou vrátane lamivudínu alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, sa má použiť dávka lamivudínu predpísaná na terapiu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami).

Zvyčajná 100 mg dávka lamivudínu používaná na liečbu HBV nie je vhodná pre pacientov, ktorí sa infikujú vírusom HIV alebo sú sučasne infikovaní vírusmi HBV a HIV. Ak je dávka lamivudínu odporúčaná na liečbu HBV predpísaná pacientovi s nerozpoznanou alebo neliečenou infekciou HIV, je pravdepodobné, že dôjde k rýchlemu vzniku HIV rezistencie a k obmedzeniu možností liečby kvôli subterapeutickej dávke a nevhodnému použitiu monoterapie na liečbu HIV. Všetkým pacientom má byť pred začatím liečby HBV lamivudínom a pravidelne počas liečby ponúknuté poradenstvo a testovanie na HIV.

Prenos vírusu hepatitídy B

K dispozícii sú obmedzené informácie o materno-fetálnom prenose vírusu hepatitídy B u gravidných žien liečených lamivudínom. U detí sa majú dodržiavať štandardné postupy imunizácie proti vírusu hepatitídy B.

Pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že lamivudín redukuje riziko prenosu vírusu hepatitídy B na ostatných, a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

Interakcie s inými liekmi

Zeffix sa nesmie užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín (pozri časť 4.5).

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, to jest v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pravdepodobnosť metabolických interakcií s lamivudínom je kvôli obmedzenému metabolizmu, malej väzbe na bielkoviny a takmer úplnému vylučovaniu obličkami malá.

Lamivudín sa vylučuje prevažne aktívnou renálnou sekréciou organických katiónov. Je potrebné brať do úvahy možnosť interakcií s ďalšími liečivami, ktoré sa užívajú súčasne, obzvlášť v prípadoch, keď hlavnou cestou vylučovania je aktívna sekrécia obličkami prostredníctvom organického katiónového transportného systému, napr. trimetoprimom. Iné liečivá (napr. ranitidín, cimetidín) sa touto cestou vylučujú len v obmedzenej miere a interakcia s lamivudínom nebola dokázaná.

U liečiv, u ktorých sa ako hlavná cesta vylučovania dokázala buď aktívna renálna sekrécia organických aniónov, alebo glomerulárna filtrácia, nie sú klinicky signifikantné interakcie s lamivudínom pravdepodobné. Podávanie kombinácie trimetoprimu/sulfametoxazolu 160 mg/800 mg malo za následok 40 % vzostup expozície lamivudínu. Lamivudín nemal vplyv na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania lamivudínu.

Mierny nárast C_{max} (28 %) bol pozorovaný pri súčasnom podávaní zidovudínu s lamivudínom, aj keď celková expozícia (AUC) sa významne nezmenila. Zidovudín nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku lamivudínu (pozri časť 5.2).

Pri súčasnom podávaní lamivudínu s alfa-interferónom sa nevyskytli žiadne farmakokinetické interakcie. U pacientov užívajúcich lamivudín súčasne s bežne používanými imunosupresívnymi liekmi (napr. cyklosporínom A) sa nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie. Formálne interakčné štúdie sa však neuskutočnili.

Emtricitabín

Vzhľadom na podobnosť sa Zeffix nemá podávať súbežne s inými analógmi cytidínu, akým je emtricitabín. Okrem toho sa Zeffix nemá užívať s inými liekmi obsahujúcimi lamivudín (pozri časť 4.4).

Kladribín

Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom. Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).

Sorbitol

U dospelých viedlo súbežné podanie roztoku sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednorazovou 300 mg dávkou (denná dávka pre dospelých infikovaných HIV) perorálneho roztoku lamivudínu k dávkovo závislému poklesu expozície (AUC_{∞}) lamivudínu o 14 %, 32 %, a 36 % a C_{max} lamivudínu o 28 %, 52 % a 55 %. Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Zeffixu s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HBV, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie s lamivudínom vykonané na zvieratách preukázali nárast predčasnej embryonálnej úmrtnosti u králikov, ale nie u potkanov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu lamivudínu placentou.

Dostupné údaje o ľuďoch z „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (register zahŕňa údaje o expozícii antiretrovirotikám v období gravidity na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov), ktoré sa týkajú viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepreukázali žiaden výskyt malformácií a fetálnu/neonatálnu toxicitu. Menej ako 1 % týchto žien bolo liečených na HBV, pričom väčšina bola liečená na HIV pri použití vyšších dávok a iných súbežne podávaných liekov. Zeffix sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje.

U pacientok, ktoré sú liečené lamivudínom a následne otehotnejú, sa má vziať do úvahy možnosť rekurencie hepatitídy po ukončení liečby lamivudínom.

Dojčenie

Podľa údajov o viac než 200 párach matka/dieťa liečených na HIV sú sérové koncentrácie lamivudínu u dojčených detí matiek liečených na HIV veľmi nízke (menej ako 4 % sérových koncentrácií matky) a postupne klesajú na nedetegovateľné hladiny, keď dojčené deti dosiahnu vek 24 týždňov. Celkové množstvo lamivudínu požitého dojčeným dieťaťom je veľmi nízke, a preto pravdepodobne bude viesť k expozícii so suboptimálnym antivírusovým účinkom. Matkina hepatitída B nie je kontraindikáciou dojčenia, ak sa u novorodenca zabezpečí po narodení náležitá prevencia hepatitídy B a neexistujú dôkazy o tom, že by nízka koncentrácia lamivudínu v ľudskom mlieku viedla k nežiaducim reakciám u dojčených detí. Preto sa u dojčiacich žien liečených lamivudínom na HBV môže uvažovať o dojčení pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ak existuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, a to aj napriek náležitej profylaxii, má sa zvážiť prerušenie dojčenia, aby sa znížilo riziko objavenia sa mutantov rezistentných na lamivudín u dojčaťa.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby lamivudínom bola hlásená malátnosť a únava. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na lamivudín.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Incidencia nežiaducich reakcií a laboratórnych abnormalít (s výnimkou zvýšenia hodnôt ALT a CPK, pozri nižšie) bola u pacientov liečených lamivudínom a u pacientov liečených placebom podobná. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli malátnosť a únava, infekcie respiračného traktu, bolesť v hrdle a na mandliach, bolesť hlavy, zažívacie ťažkosti a bolesť brucha, nauzea, dávenie a hnačka.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencie sú priradené len k tým nežiaducim reakciám, ktoré sa považujú za prinajmenej príčinne súvisiace s lamivudínom. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Kategórie frekvencie priradené k uvedeným nežiaducim reakciám sú založené hlavne na skúsenostiach z klinických skúšaní zahrňujúcich celkovo 1 171 pacientov s chronickou hepatitídou B, ktorí dostávali lamivudín v dávke 100 mg.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Laktátová acidóza
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Angioedém
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt ALT (pozri časť 4.4)
Exacerbácie hepatitídy, ktorá je detegovaná hlavne zvýšenými sérovými hladinami ALT, boli hlásené počas liečby a po vysadení lamivudínu. Väčšina udalostí mala obmedzený priebeh, veľmi zriedkavo však boli pozorované úmrtia (pozri časť 4.4).	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Zvýšenie hodnôt CPK
Časté	Poruchy svalov, vrátane myalgie a kŕčov*
Neznáme	Rabdomyolýza

* V štúdiách fázy III nebola pozorovaná väčšia frekvencia v skupine liečenej lamivudínom ako v skupine liečenej placebom

Pediatrická populácia

Na základe obmedzeného množstva údajov získaných u detí vo veku od 2 do 17 rokov sa nezistili žiadne nové problémy týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní s dospelými.

Iné špeciálne populácie

U pacientov s HIV infekciou boli hlásené prípady pankreatitídy a periférnej neuropatie (alebo parestézie). U pacientov s chronickou hepatitídou B sa nepozoroval pri liečbe placebom a lamivudínom rozdiel v incidencii týchto prípadov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli pozorované žiadne špecifické známky alebo príznaky akútneho predávkovania lamivudínom, okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ak sa vyskytne predávkovanie, pacient má byť monitorovaný a je potrebné poskytnúť mu potrebnú štandardnú podpornú liečbu. Nakoľko lamivudín je dialyzovateľný, môže sa v liečbe predávkovania využiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa to priamo neskúmalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05AF05.

Mechanizmus účinku

Lamivudín je antivírusová látka, ktorá je účinná proti vírusu hepatitídy B vo všetkých testovaných bunkových líniách a u všetkých experimentálne infikovaných zvierat.

Lamivudín je metabolizovaný infikovanými aj neinfikovanými bunkami na lamivudín-trifosfát (TP), ktorý je aktívnou formou východiskovej zlúčeniny. Intracelulárny polčas lamivudín-trifosfátu v hepatocytoch je 17 - 19 h *in vitro*. Lamivudín-TP pôsobí ako substrát pre HBV vírusovú polymerázu.

Tvorba ďalšej vírusovej DNA je blokovaná inkorporáciou lamivudínu-TP do reťazca vírusovej DNA a následnou termináciou reťazca.

Lamivudín-TP nezasahuje do normálneho bunkového deoxynukleotidového metabolizmu. Je len slabým inhibítorom α a β DNA polymerázy cicavcov. Naviac lamivudín-TP má malý účinok na obsah bunkovej DNA u cicavcov.

V skúškach týkajúcich sa možných účinkov liečiva na štruktúru mitochondrií a obsah a funkciu DNA lamivudín nemal výrazný toxický účinok. Na zníženie obsahu mitochondriálnej DNA má veľmi nízky vplyv, nie je permanentne inkorporovaný do mitochondriálnej DNA a neúčinkuje ako inhibítor gamma mitochondriálnej DNA polymerázy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúsenosti u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB a kompenzovaným ochorením pečene
V kontrolovaných štúdiách 1-ročnej liečby lamivudín signifikantne potlačil replikáciu HBV DNA [34 - 57 % pacientov bolo pod hranicami detegovateľnosti testu (Hybridizačný test roztoku od Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizoval hladinu ALT (40 - 72 % pacientov), indukoval sérokonverziu HBeAg (strata HBeAg a detekcia HBeAb so stratou HBV DNA [pomocou konvenčného testu], 16 - 18 % pacientov), zlepšil histológiu (38 - 52 % pacientov malo ≥ dvojbodový pokles v Knodellovom indexe histologickej aktivity [HAI]) a spomalil progresiu fibrózy (u 3 - 17 % pacientov) a progresiu do cirhózy.

Pokračovanie v liečbe lamivudínom počas ďalších 2 rokov u pacientov, ktorí nedosiahli sérokonverziu HBeAg v počiatočných 1-ročných kontrolovaných štúdiách, malo za následok ďalšie zlepšenie premosťujúcej fibrózy. U 41/82 (50 %) pacientov s YMDD mutantom HBV došlo k zlepšeniu zápalu pečene, u 40/56 (71 %) pacientov bez YMDD mutantu HBV došlo k zlepšeniu. Zlepšenie premosťujúcej fibrózy sa vyskytlo u 19/30 (63 %) pacientov bez YMDD mutantu a 22/44 (50 %) pacientov s mutantom. U piatich percent (3/56) pacientov bez YMDD mutantu a u 13 % (11/82) pacientov s YMDD mutantom nastalo zhoršenie zápalu pečene v porovnaní so stavom pred liečbou. Progresia do cirhózy sa vyskytla u 4/68 (6 %) pacientov s YMDD mutantom, zatiaľ čo u pacientov bez mutantu sa progresia do cirhózy nevyskytla.

V štúdii predĺženej liečby u ázijských pacientov (NUCB3018) bola na konci 5-ročnej doby liečby miera sérokonverzie 48 % (28/58) a miera normalizácie ALT 47 % (15/32). Miera sérokonverzie bola zvýšená u pacientov so zvýšenými hladinami ALT; sérokonverzia nastala u 77 % (20/26) pacientov s hodnotou ALT pred liečbou > 2 x UNL. Na konci 5 rokov mali všetci pacienti hladiny HBV DNA nedetegovateľné alebo nižšie ako hladiny pred liečbou.

Ďalšie výsledky zo štúdie podľa stavu YMDD mutantu sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti po 5 rokoch podľa stavu YMDD (ázijská štúdia) NUCB3018

	Jedinci, % (počet)			
Stav YMDD mutantu HBV	YMDD[1]		Bez YMDD[1]	
sérokonverzia HBeAg				
- Všetci pacienti	38	(15/40)	72	(13/18)
- Bazálna hodnota ALT ≤ 1 x ULN[2]	9	(1/11)	33	(2/6)
- Bazálna hodnota ALT > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
Nedetegovateľná HBV DNA				
- Bazálna hodnota[3]	5	(2/40)	6	(1/18)
- Týždeň 260 [4]				
negatívna	8	(2/25)	0	
pozitívna < bazálna hodnota	92	(23/25)	100	(4/4)
pozitívna > bazálna hodnota	0		0	
normalizácia ALT				
- Bazálna hodnota				
normál	28	(11/40)	33	(6/18)
nad normál	73	(29/40)	67	(12/18)
- Týždeň 260				
normál	46	(13/28)	50	(2/4)
nad normál < bazálna hodnota	21	(6/28)	0	
nad normál > bazálna hodnota	32	(9/28)	50	(2/4)

1 Pacienti označení ako YMDD mutant boli pacienti s ≥ 5 % YMDD mutantom HBV v ktoromkoľvek každoročnom časovom bode počas 5-ročnej doby. Pacienti kategorizovaní ako bez YMDD mutantu boli pacienti s > 95 % divokým typom HBV vo všetkých každoročných časových bodoch počas 5-ročnej doby štúdie
2 Horná hranica normálu
3 Hybridizačný test roztoku od Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)
4 Test od Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Komparatívne údaje podľa YMDD stavu boli dostupné aj pre histologické hodnotenie, ale len do troch rokov. U 18/39 (46 %) pacientov s YMDD mutantom HBV došlo k zlepšeniu aktivity nekrotického zápalu a u 9/39 (23 %) došlo k zhoršeniu. U 20/27 (74 %) pacientov bez mutantu došlo k zlepšeniu aktivity nekrotického zápalu a u 2/27 (7 %) došlo k zhoršeniu.

Po sérokonverzii HBeAg sérologická odpoveď a klinická remisia zvyčajne pretrváva po ukončení liečby lamivudínom. Môže však dôjsť k relapsu po sérokonverzii. V dlhodobej štúdii zameranej na sledovanie pacientov, ktorí predtým dosiahli sérokonverziu a ukončili liečbu lamivudínom, došlo k oneskorenému virologickému relapsu u 39 % jedincov. Z tohto dôvodu majú byť pacienti po sérokonverzii HBeAg pravidelne sledovaní, aby sa zistilo, či je sérologická a klinická odpoveď zachovaná. U pacientov, u ktorých sa trvalá sérologická odpoveď nezachovala, sa má zvážiť opätovná liečba buď lamivudínom, alebo alternatívnym antivírusovým liečivom na obnovenie klinickej kontroly HBV.

U pacientov, ktorí boli po ukončení liečby k prvému roku sledovaní až počas 16 týždňov, bolo zvýšenie hladín ALT po liečbe pozorované častejšie u pacientov, ktorí užívali lamivudín, ako u pacientov, ktorí užívali placebo. Porovnanie zvýšenia hladín ALT po liečbe medzi 52. a 68. týždňom u pacientov, ktorí ukončili užívanie lamivudínu k 52. týždňu a u pacientov v rovnakých štúdiách, ktorí užívali placebo počas celého liečebného kurzu je znázornené v tabuľke 3. Percento pacientov, ktorí mali po liečbe vzostupy hladín ALT spojené so vzostupom hladín bilirubínu, bolo nízke a podobné u pacientov, ktorí užívali buď lamivudín, alebo placebo.

Tabuľka 3: Zvýšenie hladiny ALT po liečbe v 2 placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých

Abnormálna hodnota	Pacienti so zvýšeným ALT / Pacienti s pozorovaniami*	
	Lamivudín	Placebo
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x bazálna hodnota†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota a absolútne ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota; a bilirubín > 2 x ULN a ≥ 2 x bazálna hodnota	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Každý pacient môže byť zobrazený v jednej alebo viacerých kategóriách.
† Porovnateľné k toxicite stupňa 3 podľa upravených kritérií SZO.
ULN - horná hranica normálu.

Skúsenosti u pacientov s HBeAg negatívnou CHB
Počiatočné údaje naznačujú, že účinnosť lamivudínu u pacientov s HBeAg negatívnou CHB je podobná ako u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB, pričom po jednom roku liečby u 71 % pacientov došlo k supresii HBV DNA pod hranicou detegovateľnosti testu, u 67 % došlo k normalizácii ALT a u 38 % došlo k zlepšeniu HAI. Po ukončení liečby lamivudínom došlo u väčšiny pacientov (70 %) k návratu vírusovej replikácie. Sú dostupné údaje zo štúdie predĺženej liečby u HBeAg negatívnych pacientov (NUCAB3017) liečených lamivudínom. Po dvoch rokoch liečby v tejto štúdii sa normalizácia ALT vyskytla u 30/69 (43 %) pacientov a HBV DNA nebola detegovateľná u 32/68 (47 %) pacientov a k zlepšeniu v skóre nekrotického zápalu došlo u 18/49 (37 %) pacientov. U pacientov bez YMDD mutantu HBV malo zlepšenie v skóre nekrotického zápalu 14/22 (64 %) pacientov a u 1/22 (5 %) pacientov nastalo zhoršenie v porovnaní so stavom pred liečbou. U pacientov s mutantom malo zlepšenie v skóre nekrotického zápalu 4/26 (15 %) pacientov a u 8/26 (31 %) pacientov nastalo zhoršenie v porovnaní so stavom pred liečbou. Progresia do cirhózy nenastala u žiadnych pacientov v ani jednej skupine.

Frekvencia objavenia sa YMDD mutantu HBV a vplyv na odpoveď na liečbu
Monoterapia lamivudínom má za následok selekciu YMDD mutantu HBV u približne 24 % pacientov po jednom roku terapie, a zvyšuje sa na 69 % po 5 rokoch terapie. U niektorých pacientov je rozvoj YMDD mutantu HVB spojený so zníženou odpoveďou na liečbu, čo dokazujú zvýšené hladiny HBV DNA a zvýšené hladiny ALT od predošlých hladín počas liečby, progresia známok a symptómov hepatitídy a/alebo zhoršenie výsledkov nekrotického zápalu pečene. Vzhľadom na riziko rozvoja YMDD mutantu HBV nie je vhodné pokračovať v monoterapii lamivudínom u pacientov s detegovateľnou sérovou hladinou HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni liečby (pozri časť 4.4).

V dvojito-zaslepenej štúdii u pacientov s CHB s YMDD mutantom HBV a kompenzovaným ochorením pečene (NUC20904), so zníženou virologickou a biochemickou odpoveďou na lamivudín (n=95), pridanie adefovir dipivoxilu 10 mg jedenkrát denne k pokračujúcemu užívaniu lamivudínu 100 mg počas 52 týždňov viedlo k priemernému poklesu HBV DNA v hodnote 4,6 $\log_{10}$ kópií/ml v porovnaní s priemerným vzostupom v hodnote 0,3 $\log_{10}$ kópií/ml u tých pacientov, ktorí užívali monoterapiu lamivudínom. Normalizácia hladín ALT sa vyskytla u 31 % (14/45) pacientov liečených kombinovanou terapiou oproti 6 % (3/47) liečených samotným lamivudínom. Vírusová supresia sa udržala (následná štúdia NUC20917) pri kombinovanej liečbe počas druhého roku liečby až do 104. týždňa, pričom u pacientov pretrvávalo zlepšenie virologickej a biochemickej odpovede.

V retrospektívnej štúdii zisťujúcej faktory súvisiace s opakovaným vzostupom sérovej hladiny HBV DNA počas pokračujúcej liečby po dosiahnutí virologickej odpovede (tzv. virologický breakthrough) bolo 159 HbeAg-pozitívnych pacientov ázijského pôvodu liečených lamivudínom a sledovaných počas doby s mediánom takmer 30 mesiacov. Pacienti s hladinami HBV DNA nad 200 kópií/ml v 6. mesiaci (24. týždni) liečby lamivudínom mali 60 % riziko rozvoja YMDD mutantu v porovnaní s 8 % rizikom u pacientov s hladinami HBV DNA pod 200 kópií/ml v 24. týždni liečby lamivudínom. Riziko rozvoja YMDD mutantu bolo 63 % oproti 13 % pri hraničnej hodnote 1 000 kópií/ml (NUCB3009 a NUCB3018).

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene
Placebom kontrolované štúdie boli u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene považované za nevhodné a neuskutočnili sa. V nekontrolovaných štúdiách, v ktorých bol lamivudín podávaný pred a počas transplantácie, bola dokázaná účinná supresia HBV DNA a normalizácia ALT. Keď sa v liečbe lamivudínom pokračovalo po transplantácii, došlo k zníženej reinfekcii transplantátu spôsobenej HBV, k zvýšeniu straty HBsAg a k jednoročnému prežívaniu 76 - 100 % pacientov.

Tak ako to bolo predpokladané v dôsledku súčasnej imunosupresie, výskyt objavenia sa YMDD mutantu HBV po 52-týždňovej liečbe bol vyšší (36 % - 64 %) v populácii s transplantáciou pečene ako u imunokompetentných pacientov s CHB (14 % - 32 %).

Do otvoreného ramena štúdie NUC20904 bolo zaradených štyridsať pacientov (HBeAg negatívnych alebo HBeAg pozitívnych) buď s dekompenzovaným ochorením pečene, alebo s rekurenciou HBV po transplantácii pečene a YMDD mutantom. Pridanie 10 mg adefovir dipivoxilu jedenkrát denne k pokračujúcemu užívaniu lamivudínu 100 mg počas 52 týždňov viedlo k priemernému poklesu HBV DNA v hodnote 4,6 $\log_{10}$ kópií/ml. Po jednom roku terapie bolo pozorované aj zlepšenie funkcie pečene. Tento stupeň vírusovej supresie sa udržal (následná štúdia NUC20917) pri kombinovanej liečbe počas druhého roku liečby až do 104. týždňa a väčšina pacientov mala zlepšené markery funkcie pečene a pretrvávala u nich klinická prospešnosť liečby.

Skúsenosti u pacientov s CHB s pokročilou fibrózou alebo cirhózou
V placebom kontrolovanej štúdii u 651 pacientov s klinicky kompenzovanou chronickou hepatitídou B a histologicky potvrdenou fibrózou alebo cirhózou liečba lamivudínom (priemerná dĺžka trvania 32 mesiacov) významne znížila mieru celkovej progresie ochorenia (34/436, 7,8 % pre lamivudín oproti 38/215, 17,7 % pre placebo, p=0,001), čo potvrdilo významné zníženie percenta pacientov, ktorí mali zvýšenie v skóre Child-Pugh (15/436, 3,4 % oproti 19/215, 8,8 %, p=0,023) alebo u ktorých sa vyskytol hepatocelulárny karcinóm (17/436, 3,9 % oproti 16/215, 7,4 %, p=0,047). Miera celkovej progresie ochorenia v skupine s lamivudínom bola vyššia u jedincov s detegovateľným YMDD mutantom HBV DNA (23/209, 11 %) oproti jedincom bez detegovateľného YMDD mutantu HBV (11/221, 5 %). Progresia ochorenia u jedincov s YMDD v skupine s lamivudínom bola však nižšia ako progresia ochorenia v skupine s placebom (23/209, 11 % oproti 38/214, 18 %). Potvrdená sérokonverzia HBeAg sa vyskytla u 47 % (118/252) jedincov liečených lamivudínom a počas štúdie sa HBV DNA negatívnymi stalo 93 % (320/345) jedincov, ktorí užívali lamivudín (VERSANT [verzia 1], test bDNA, LLOD < 0,7 MEq/ml) počas štúdie.

Skúsenosti u detí a dospievajúcich
Lamivudín bol podávaný deťom a dospievajúcim s kompenzovanou CHB v placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 286 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. Táto populácia pozostávala predovšetkým z detí s minimálnou hepatitídou B. U detí vo veku 2 až 11 rokov bola použitá dávka 3 mg/kg jedenkrát denne (až do maximálnej dennej dávky 100 mg) a u detí vo veku 12 rokov a viac bola použitá dávka 100 mg jedenkrát denne. Táto dávka potrebuje ďalšie opodstatnenie. Rozdiel vo výskyte sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a HBV DNA s detekciou HBeAb) medzi placebom a lamivudínom nebol v tejto populácii štatisticky signifikantný (výskyt po jednom roku bol 13 % (12/95) pre placebo ku 22 % (42/191) pre lamivudín; (p=0,057). Incidencia YMDD mutantu HBV bola podobná ako incidencia pozorovaná u dospelých v rozsahu od 19 % k 52. týždňu do 45 % u pacientov liečených nepretržite počas 24 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lamivudín sa vstrebáva z tráviaceho traktu veľmi dobre a biologická dostupnosť perorálneho lamivudínu u dospelých je normálne 80 až 85 %. Po perorálnom podaní je priemerný čas (T_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií (C_{max}) asi jedna hodina. Pri terapeutických hladinách dávok napr. pri 100 mg jedenkrát denne, bola C_{max} 1,1 - 1,5 µg/ml a medzné hladiny boli 0,015 - 0,020 µg/ml.

Súčasné podávanie lamivudínu s jedlom má za následok predĺženie T_{max} a nižšiu C_{max} (pokles o 47 %). Rozsah absorbovaného lamivudínu (založený na AUC) nebol ovplyvnený a lamivudín sa preto môže užívať s jedlom alebo nalačno.

Distribúcia

Ako vyplýva z intravenóznych štúdií priemerný objem distribúcie je 1,3 l/kg. Lamivudín má v rozsahu terapeutických dávok lineárnu farmakokinetiku a prejavuje len obmedzenú väzbu na plazmatický proteín albumín.

Obmedzené údaje ukazujú na penetráciu lamivudínu do centrálneho nervového systému a dosahovanie mozgomiechového moku (CSF). Priemerný pomer CSF/sérová koncentrácia lamivudínu 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 0,12.

Biotransformácia

Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu a iných liečiv je vzhľadom na nízky metabolizmus v pečeni (5 - 10 %) a nízku väzbu na plazmatické proteíny malá.

Eliminácia

Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,3 l/h/kg. Pozorovaný eliminačný polčas je 18 až 19 hodín. Väčšia časť lamivudínu je vylučovaná v nezmenenej forme cez glomerulárnu filtráciu močom a aktívne vylučovanie (organický katiónový transportný systém). Obličkový klírens predstavuje asi 70 % eliminácie lamivudínu.

Zvláštne skupiny pacientov

Štúdie na pacientoch s poruchou funkcie obličiek ukázali, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená obličkovou dysfunkciou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min je nevyhnutné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika lamivudínu nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Obmedzené údaje od pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene ukázali, že porucha pečeňových funkcií signifikantne nevplýva na farmakokinetiku lamivudínu, iba v prípade, že je sprevádzaná obličkovou dysfunkciou.

Farmakokinetický profil lamivudínu u starších pacientov ukázal, že normálny priebeh starnutia sprevádzaný poklesom funkcie obličiek nemá žiadny klinicky signifikantný účinok na expozíciu lamivudínu, s výnimkou pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách nebolo podanie vysokých dávok lamivudínu spojené so žiadnymi závažnými prejavmi orgánovej toxicity. Pri najvyšších dávkach boli pozorované minimálne vplyvy na ukazovatele pečeňových a obličkových funkcií, a tiež príležitostné zníženie hmotnosti pečene. Medzi klinicky relevantné vplyvy možno zaradiť pokles počtu červených krviniek a neutrofilov. Tieto prípady neboli v klinických štúdiách časté.

V bakteriálnych testoch nebol lamivudín mutagénny, avšak podobne ako mnohé nukleozidové analógy preukázal aktivitu v cytogenetickej analýze *in vitro* a v analýze myšieho lymfómu. Lamivudín nebol genotoxický *in vivo* ani pri dávkach, pri ktorých bola plazmatická koncentrácia asi 60- až 70-krát vyššia ako predpokladané klinické plazmatické hladiny. Nakoľko nie je možné potvrdiť *in vitro* mutagénnu aktivitu lamivudínu v testoch *in vivo*, došlo sa k záveru, že lamivudín by nemal predstavovať genotoxické riziko pre liečených pacientov.

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenitu, ani vplyv na mužskú alebo ženskú fertilitu. Lamivudín indukuje skorú embryonálnu smrť pri podávaní gravidným králikom v expozičných hladinách porovnateľných s hodnotami dosahovanými u človeka, ale nie u potkanov, ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách.

Výsledky dlhodobých štúdií karcinogenity u potkanov a myší nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Stearát horečnatý

Obal tablety
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol 400
Polysorbát 80
Syntetický žltý a červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre s dvojitou fóliou, s vrstvou polyvinylchloridu.

Veľkosti balenia po 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júla 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 5 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg lamivudínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 20 ml dávka obsahuje:
- 4 g sacharózy
- 30 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218)
- 3,6 mg propyl-parahydroxybenzoátu (E216)
- 400 mg propylénglykolu (E1520)
- 58,8 mg sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry bezfarebný až slabo žltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zeffix je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých:

- s kompenzovaným ochorením pečene s dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšených sérových hladinách alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale pečene a/alebo fibrózy. O začatí liečby s lamivudínom sa má uvažovať iba v prípade, ak použitie alternatívneho antivirotika s vyššou genetickou bariérou k rezistencii nie je dostupné alebo vhodné (pozri časť 5.1).

- s dekompenzovaným ochorením pečene v kombinácii s druhým liečivom bez skríženej rezistencie na lamivudín (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zeffixom má začať lekár so skúsenosťami v liečení chronickej hepatitídy B.

Dávkovanie

Dospelí
Odporučená dávka Zeffixu je 100 mg jedenkrát denne.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene sa má lamivudín vždy použiť v kombinácii s druhým liečivom, bez skríženej rezistencie na lamivudín, na zníženie rizika rezistencie a na dosiahnutie rýchlej vírusovej supresie.

Dĺžka trvania liečby
Optimálna dĺžka trvania liečby nie je známa.

- U pacientov s HBeAg pozitívnou chronickou hepatitídou B (CHB) bez cirhózy sa liečba má podávať počas najmenej 6 - 12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou HBeAb), aby sa obmedzilo riziko virologického relapsu, alebo až do sérokonverzie HBsAg alebo pokým nedôjde k strate účinnosti (pozri časť 4.4). Sérové hladiny ALT a HBV DNA sa majú po ukončení liečby pravidelne sledovať, aby sa zistil prípadný oneskorený virologický relaps.
- U pacientov s HBeAg negatívnou CHB (infikovaných pre-core mutantmi) bez cirhózy sa má liečba podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo pokým nedôjde k strate účinnosti.
  Pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie vo zvolenej liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.
- U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo s cirhózou a u príjemcov transplantácie pečene sa prerušenie liečby neodporúča (pozri časť 5.1).

V prípade zastavenia liečby lamivudínom majú byť pacienti pravidelne monitorovaní s ohľadom na získanie dôkazov o rekurencii hepatitídy (pozri časť 4.4).

Klinická rezistencia
U pacientov buď s HBeAg pozitívnou, alebo HBeAg negatívnou CHB môže rozvoj YMDD (tyrozín-metionín-aspartát-aspartát) mutantu HBV viesť k zníženej terapeutickej odpovedi na lamivudín, o čom svedčí vzostup HBV DNA a ALT z predošlých hladín počas liečby. Aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie u pacientov užívajúcich lamivudín v monoterapii, má sa zvážiť prechod na alternatívne liečivo bez skríženej rezistencie na lamivudín alebo jeho pridanie, vychádzajúc z terapeutických odporúčaní, ak sérová hladina HBV DNA zostáva detegovateľná v 24. alebo po 24. týždni liečby (pozri časť 5.1).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek
Sérové koncentrácie lamivudínu (AUC) sú zvýšené u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zníženého klírensu obličiek. Preto má byť dávka u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min zredukovaná. Ak sú potrebné dávky pod 100 mg, má sa užívať Zeffix perorálny roztok (pozri tabuľku nižšie).

Tabuľka 1: Dávkovanie Zeffixu u pacientov so zníženým renálnym klírensom.

Klírens kreatinínu ml/min	**Prvá dávka Zeffixu perorálneho roztoku**	**Udržiavacia dávka jedenkrát denne**
Od 30 do < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
Od 15 do < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
Od 5 do < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Údaje získané od pacientov podstupujúcich intermitentnú hemodialýzu (≤ 4 h dialýzy 2– až 3-krát do týždňa) ukazujú, že po počiatočnom znížení dávky lamivudínu na správnu hodnotu vzhľadom na pacientov klírens kreatinínu nie sú potrebné žiadne ďalšie úpravy dávky, pokiaľ pacient podstupuje dialýzu.

Porucha funkcie pečene
Údaje získané od pacientov s poruchou funkcie pečene, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia pečene, ktorí čakajú na transplantáciu ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je signifikantne ovplyvnená hepatálnou dysfunkciou. Na základe týchto údajov u pacientov s poruchou funkcie pečene úprava dávky nie je potrebná, ak nie je pridružená porucha funkcie obličiek.

Súčasná infekcia HIV
U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí sú súčasne liečení antiretrovírusovou kombinovanou liečbou vrátane lamivudínu alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, sa má použiť dávka lamivudínu predpísaná na liečbu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami).

Staršie osoby
U starších pacientov nemá normálny priebeh starnutia sprevádzaný poklesom funkcie obličiek klinicky významný účinok na expozíciu lamivudínu, s výnimkou pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Zeffixu u dojčiat, detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.
Zeffix sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exacerbácie hepatitídy

Exacerbácie počas liečby
Spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú pomerne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením sérovej hladiny ALT. Po úvodnej antivírusovej liečbe sa u niektorých pacientov môžu zvýšiť sérové hladiny ALT, keďže sérové hladiny HBV DNA sa znižujú. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérových hladín ALT neboli všeobecne sprevádzané zvýšením koncentrácií sérového bilirubínu alebo príznakmi hepatálnej dekompenzácie.

Pri predĺženej terapii boli identifikované vírusové subpopulácie HBV so zníženou citlivosťou na lamivudín (YMDD mutant HBV). U niektorých pacientov môže rozvoj YMDD mutantu HBV viesť k exacerbácii hepatitídy, ktorá je detegovaná hlavne zvýšenými sérovými hladinami ALT a opätovným objavením sa HBV DNA (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí majú YMDD mutant HBV, sa má zvážiť prechod na alternatívne liečivo bez skríženej rezistencie na lamivudín alebo jeho pridanie, vychádzajúc z terapeutických odporúčaní (pozri časť 5.1).

Exacerbácie po ukončení liečby
Akútna exacerbácia hepatitídy sa pozorovala u pacientov, ktorí ukončili liečbu hepatitídy B a bola zvyčajne detegovaná zvýšením sérovej hladiny ALT a opätovným objavením sa HBV DNA. V kontrolovaných skúšaniach fázy III s následným sledovaním bez aktívnej liečby bola incidencia zvýšenej hladiny ALT (viac ako 3-násobne od začiatku sledovania) po liečbe vyššia u pacientov liečených lamivudínom (21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (8 %). Percento pacientov, u ktorých došlo k jej zvýšeniu spolu so zvýšenou hladinou bilirubínu po liečbe, však bolo nízke a podobné v oboch liečebných skupinách (pozri tabuľku 3 v časti 5.1). U pacientov liečených lamivudínom sa väčšina hladín ALT zvýšených po liečbe vyskytla od 8. do 12. týždňa po liečbe. Väčšina udalostí spontánne vymizla, bolo však pozorovaných niekoľko úmrtí. Ak je podávanie Zeffixu ukončené, pacienti majú byť pravidelne klinicky monitorovaní ako aj pomocou vyhodnotenia funkčných pečeňových testov v sére (hladiny ALT a bilirubínu) aspoň počas štyroch mesiacov a potom tak, ako je to klinicky indikované.

Exacerbácie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou
Transplantovaní pacienti a pacienti s dekompenzovanou cirhózou sú vystavení zvýšenému riziku aktívnej vírusovej replikácie. V dôsledku minimálnej funkcie pečene u týchto pacientov môže reaktivácia hepatitídy po ukončení liečby lamivudínom alebo pri strate účinnosti počas liečby vyvolať ťažkú až smrteľnú dekompenzáciu. Títo pacienti majú mať monitorované klinické, virologické a sérologické parametre spojené s hepatitídou B, pečeňové a obličkové funkcie a antivírusovú odpoveď počas liečby (najmenej každý mesiac), a ak je liečba z nejakého dôvodu ukončená, aspoň 6 mesiacov po liečbe. Laboratórne parametre, ktoré majú byť monitorované, majú zahŕňať (minimálne) sérovú hladinu ALT, sérový bilirubín, albumín, ureu v krvi, kreatinín a stav vírusov: HBV antigén/protilátka a HBV DNA koncentráciu v sére, ak je to možné. Pacienti so známkami hepatálnej insuficiencie počas alebo po liečbe majú byť podľa potreby monitorovaní častejšie.

Neexistuje dostatočné množstvo údajov o tom, či je u pacientov, u ktorých sa rozvinú známky rekurencie hepatitídy po liečbe, prospešné opätovné začatie liečby lamivudínom.

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne. Hlavné hlásené nežiaduce udalosti sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlipazémia). Hlásené boli niektoré neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, kŕče, abnormálne správanie). Neurologické poruchy môžu byť prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené účinkom nukleozidových a nukleotidových analógov *in utero* musí byť klinicky a laboratórne sledované a musí byť kompletne vyšetrené na možnú mitochondriálnu dysfunkciu v prípade výskytu závažných prejavov alebo symptómov.

Pediatrickí pacienti

Lamivudín bol podávaný deťom (vo veku 2 rokov a viac) a dospievajúcim s kompenzovanou chronickou hepatitídou B. Vzhľadom na obmedzené údaje sa však podávanie lamivudínu tejto populácii pacientov v súčasnosti neodporúča (pozri časť 5.1).

Vírus hepatitídy delta alebo vírus hepatitídy C

Účinnosť lamivudínu u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy delta alebo vírusom hepatitídy C nebola stanovená a odporúča sa opatrnosť.

Imunosupresívna liečba

Údaje o používaní lamivudínu u HBeAg negatívnych pacientov (s pre-core mutovaným HBV) a u pacientov, ktorí sú súčasne liečení imunosupresívnymi režimami, vrátane chemoterapie pri rakovine, sú obmedzené. Lamivudín sa má u týchto pacientov používať opatrne.

Monitorovanie

Počas liečby Zeffixom majú byť pacienti pravidelne monitorovaní. Hladiny sérového ALT a HBV DNA majú byť monitorované v 3-mesačných intervaloch a u HBeAg pozitívnych pacientov sa HBeAg má posúdiť každých 6 mesiacov.

Súčasná infekcia HIV

U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí sú súčasne liečení antiretrovírusovou kombinovanou liečbou vrátane lamivudínu alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, sa má použiť dávka lamivudínu predpísaná na terapiu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami).

Zvyčajná 100 mg dávka lamivudínu používaná na liečbu HBV nie je vhodná pre pacientov, ktorí sa infikujú vírusom HIV alebo sú sučasne infikovaní vírusmi HBV a HIV. Ak je dávka lamivudínu odporúčaná na liečbu HBV predpísaná pacientovi s nerozpoznanou alebo neliečenou infekciou HIV, je pravdepodobné, že dôjde k rýchlemu vzniku HIV rezistencie a k obmedzeniu možností liečby kvôli subterapeutickej dávke a nevhodnému použitiu monoterapie na liečbu HIV. Všetkým pacientom má byť pred začatím liečby HBV lamivudínom a pravidelne počas liečby ponúknuté poradenstvo a testovanie na HIV.

Prenos vírusu hepatitídy B

K dispozícii sú obmedzené informácie o materno-fetálnom prenose vírusu hepatitídy B u gravidných žien liečených lamivudínom. U detí sa majú dodržiavať štandardné postupy imunizácie proti vírusu hepatitídy B.

Pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že lamivudín redukuje riziko prenosu vírusu hepatitídy B na ostatných, a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

Interakcie s inými liekmi

Zeffix sa nesmie užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín (pozri časť 4.5).

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Sacharóza
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.
Diabetickí pacienti majú byť informovaní o tom, že každá dávka perorálneho roztoku (100 mg = 20 ml) obsahuje 4 g sacharózy.

Propyl-parahydroxybenzoát a metyl-parahydroxybenzoát
Perorálny roztok obsahuje propyl-parahydroxybenzoát a metyl-parahydroxybenzoát. Tieto látky môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Sodík
Tento liek obsahuje 58,8 mg sodíka v 20 ml, čo zodpovedá 2,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pravdepodobnosť metabolických interakcií s lamivudínom je kvôli obmedzenému metabolizmu, malej väzbe na bielkoviny a takmer úplnému vylučovaniu obličkami malá.

Lamivudín sa vylučuje prevažne aktívnou renálnou sekréciou organických katiónov. Je potrebné brať do úvahy možnosť interakcií s ďalšími liečivami, ktoré sa užívajú súčasne, obzvlášť v prípadoch, keď hlavnou cestou vylučovania je aktívna sekrécia obličkami prostredníctvom organického katiónového transportného systému, napr. trimetoprimom. Iné liečivá (napr. ranitidín, cimetidín) sa touto cestou vylučujú len v obmedzenej miere a interakcia s lamivudínom nebola dokázaná.

U liečiv, u ktorých sa ako hlavná cesta vylučovania dokázala buď aktívna renálna sekrécia organických aniónov, alebo glomerulárna filtrácia, nie sú klinicky signifikantné interakcie s lamivudínom pravdepodobné. Podávanie kombinácie trimetoprimu/sulfametoxazolu 160 mg/800 mg malo za následok 40 % vzostup expozície lamivudínu. Lamivudín nemal vplyv na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania lamivudínu.

Mierny nárast C_{max} (28 %) bol pozorovaný pri súčasnom podávaní zidovudínu s lamivudínom, aj keď celková expozícia (AUC) sa významne nezmenila. Zidovudín nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku lamivudínu (pozri časť 5.2).

Pri súčasnom podávaní lamivudínu s alfa-interferónom sa nevyskytli žiadne farmakokinetické interakcie. U pacientov užívajúcich lamivudín súčasne s bežne používanými imunosupresívnymi liekmi (napr. cyklosporínom A) sa nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie. Formálne interakčné štúdie sa však neuskutočnili.

Emtricitabín

Vzhľadom na podobnosť sa Zeffix nemá podávať súbežne s inými analógmi cytidínu, akým je emtricitabín. Okrem toho sa Zeffix nemá užívať s inými liekmi obsahujúcimi lamivudín (pozri časť 4.4).

Kladribín

Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom. Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).

Sorbitol

U dospelých viedlo súbežné podanie roztoku sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednorazovou 300 mg dávkou (denná dávka pre dospelých infikovaných HIV) perorálneho roztoku lamivudínu k dávkovo závislému poklesu expozície (AUC_{∞}) lamivudínu o 14 %, 32 %, a 36 % a C_{max} lamivudínu o 28 %, 52 % a 55 %. Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Zeffixu s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HBV, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie s lamivudínom vykonané na zvieratách preukázali nárast predčasnej embryonálnej úmrtnosti u králikov, ale nie u potkanov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu lamivudínu placentou.

Dostupné údaje o ľuďoch z „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (register zahŕňa údaje o expozícii antiretrovirotikám v období gravidity na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov), ktoré sa týkajú viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepreukázali žiaden výskyt malformácií a fetálnu/neonatálnu toxicitu. Menej ako 1 % týchto žien bolo liečených na HBV, pričom väčšina bola liečená na HIV pri použití vyšších dávok a iných súbežne podávaných liekov. Zeffix sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje.

U pacientok, ktoré sú liečené lamivudínom a následne otehotnejú, sa má vziať do úvahy možnosť rekurencie hepatitídy po ukončení liečby lamivudínom.

Dojčenie

Podľa údajov o viac než 200 párach matka/dieťa liečených na HIV sú sérové koncentrácie lamivudínu u dojčených detí matiek liečených na HIV veľmi nízke (menej ako 4 % sérových koncentrácií matky) a postupne klesajú na nedetegovateľné hladiny, keď dojčené deti dosiahnu vek 24 týždňov. Celkové množstvo lamivudínu požitého dojčeným dieťaťom je veľmi nízke, a preto pravdepodobne bude viesť k expozícii so suboptimálnym antivírusovým účinkom. Matkina hepatitída B nie je kontraindikáciou dojčenia, ak sa u novorodenca zabezpečí po narodení náležitá prevencia hepatitídy B a neexistujú dôkazy o tom, že by nízka koncentrácia lamivudínu v ľudskom mlieku viedla k nežiaducim reakciám u dojčených detí. Preto sa u dojčiacich žien liečených lamivudínom na HBV môže uvažovať o dojčení pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ak existuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, a to aj napriek náležitej profylaxii, má sa zvážiť prerušenie dojčenia, aby sa znížilo riziko objavenia sa mutantov rezistentných na lamivudín u dojčaťa.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby lamivudínom bola hlásená malátnosť a únava. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na lamivudín.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Incidencia nežiaducich reakcií a laboratórnych abnormalít (s výnimkou zvýšenia hodnôt ALT a CPK, pozri nižšie) bola u pacientov liečených lamivudínom a u pacientov liečených placebom podobná. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli malátnosť a únava, infekcie respiračného traktu, bolesť v hrdle a na mandliach, bolesť hlavy, zažívacie ťažkosti a bolesť brucha, nauzea, dávenie a hnačka.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencie sú priradené len k tým nežiaducim reakciám, ktoré sa považujú za prinajmenej príčinne súvisiace s lamivudínom. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Kategórie frekvencie priradené k uvedeným nežiaducim reakciám sú založené hlavne na skúsenostiach z klinických skúšaní zahrňujúcich celkovo 1 171 pacientov s chronickou hepatitídou B, ktorí dostávali lamivudín v dávke 100 mg.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Laktátová acidóza
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Angioedém
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt ALT (pozri časť 4.4)
Exacerbácie hepatitídy, ktorá je detegovaná hlavne zvýšenými sérovými hladinami ALT, boli hlásené počas liečby a po vysadení lamivudínu. Väčšina udalostí mala obmedzený priebeh, veľmi zriedkavo však boli pozorované úmrtia (pozri časť 4.4).	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Zvýšenie hodnôt CPK
Časté	Poruchy svalov, vrátane myalgie a kŕčov*
Neznáme	Rabdomyolýza

* V štúdiách fázy III nebola pozorovaná väčšia frekvencia v skupine liečenej lamivudínom ako v skupine liečenej placebom

Pediatrická populácia
Na základe obmedzeného množstva údajov získaných u detí vo veku od 2 do 17 rokov sa nezistili žiadne nové problémy týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní s dospelými.

Iné špeciálne populácie

U pacientov s HIV infekciou boli hlásené prípady pankreatitídy a periférnej neuropatie (alebo parestézie). U pacientov s chronickou hepatitídou B sa nepozoroval pri liečbe placebom a lamivudínom rozdiel v incidencii týchto prípadov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli pozorované žiadne špecifické známky alebo príznaky akútneho predávkovania lamivudínom, okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ak sa vyskytne predávkovanie, pacient má byť monitorovaný a je potrebné poskytnúť mu potrebnú štandardnú podpornú liečbu. Nakoľko lamivudín je dialyzovateľný, môže sa v liečbe predávkovania využiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa to priamo neskúmalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05AF05.

Mechanizmus účinku

Lamivudín je antivírusová látka, ktorá je účinná proti vírusu hepatitídy B vo všetkých testovaných bunkových líniách a u všetkých experimentálne infikovaných zvierat.

Lamivudín je metabolizovaný infikovanými aj neinfikovanými bunkami na lamivudín-trifosfát (TP), ktorý je aktívnou formou východiskovej zlúčeniny. Intracelulárny polčas lamivudín-trifosfátu v hepatocytoch je 17 - 19 h *in vitro*. Lamivudín-TP pôsobí ako substrát pre HBV vírusovú polymerázu.

Tvorba ďalšej vírusovej DNA je blokovaná inkorporáciou lamivudínu-TP do reťazca vírusovej DNA a následnou termináciou reťazca.

Lamivudín-TP nezasahuje do normálneho bunkového deoxynukleotidového metabolizmu. Je len slabým inhibítorom α a β DNA polymerázy cicavcov. Naviac lamivudín-TP má malý účinok na obsah bunkovej DNA u cicavcov.

V skúškach týkajúcich sa možných účinkov liečiva na štruktúru mitochondrií a obsah a funkciu DNA lamivudín nemal výrazný toxický účinok. Na zníženie obsahu mitochondriálnej DNA má veľmi nízky vplyv, nie je permanentne inkorporovaný do mitochondriálnej DNA a neúčinkuje ako inhibítor gamma mitochondriálnej DNA polymerázy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúsenosti u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB a kompenzovaným ochorením pečene
V kontrolovaných štúdiách 1-ročnej liečby lamivudín signifikantne potlačil replikáciu HBV DNA [34 - 57 % pacientov bolo pod hranicami detegovateľnosti testu (Hybridizačný test roztoku od Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizoval hladinu ALT (40 - 72 % pacientov), indukoval sérokonverziu HBeAg (strata HBeAg a detekcia HBeAb so stratou HBV DNA [pomocou konvenčného testu], 16 - 18 % pacientov), zlepšil histológiu (38 - 52 % pacientov malo ≥ dvojbodový pokles v Knodellovom indexe histologickej aktivity [HAI]) a spomalil progresiu fibrózy (u 3 - 17 % pacientov) a progresiu do cirhózy.

Pokračovanie v liečbe lamivudínom počas ďalších 2 rokov u pacientov, ktorí nedosiahli sérokonverziu HBeAg v počiatočných 1-ročných kontrolovaných štúdiách, malo za následok ďalšie zlepšenie premosťujúcej fibrózy. U 41/82 (50 %) pacientov s YMDD mutantom HBV došlo k zlepšeniu zápalu pečene, u 40/56 (71 %) pacientov bez YMDD mutantu HBV došlo k zlepšeniu. Zlepšenie premosťujúcej fibrózy sa vyskytlo u 19/30 (63 %) pacientov bez YMDD mutantu a 22/44 (50 %) pacientov s mutantom. U piatich percent (3/56) pacientov bez YMDD mutantu a u 13 % (11/82) pacientov s YMDD mutantom nastalo zhoršenie zápalu pečene v porovnaní so stavom pred liečbou. Progresia do cirhózy sa vyskytla u 4/68 (6 %) pacientov s YMDD mutantom, zatiaľ čo u pacientov bez mutantu sa progresia do cirhózy nevyskytla.

V štúdii predĺženej liečby u ázijských pacientov (NUCB3018) bola na konci 5-ročnej doby liečby miera sérokonverzie 48 % (28/58) a miera normalizácie ALT 47 % (15/32). Miera sérokonverzie bola zvýšená u pacientov so zvýšenými hladinami ALT; sérokonverzia nastala u 77 % (20/26) pacientov s hodnotou ALT pred liečbou > 2 x UNL. Na konci 5 rokov mali všetci pacienti hladiny HBV DNA nedetegovateľné alebo nižšie ako hladiny pred liečbou.

Ďalšie výsledky zo štúdie podľa stavu YMDD mutantu sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti po 5 rokoch podľa stavu YMDD (ázijská štúdia) NUCB3018

	Jedinci, % (počet)			
Stav YMDD mutantu HBV	YMDD[1]		Bez YMDD[1]	
<u>sérokonverzia HBeAg</u>				
- Všetci pacienti	38	(15/40)	72	(13/18)
- Bazálna hodnota ALT ≤ 1 x ULN[2]	9	(1/11)	33	(2/6)
- Bazálna hodnota ALT > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
<u>Nedetegovateľná HBV DNA</u>				
- Bazálna hodnota[3]	5	(2/40)	6	(1/18)
- Týždeň 260 [4]				
negatívna	8	(2/25)	0	
pozitívna < bazálna hodnota	92	(23/25)	100	(4/4)
pozitívna > bazálna hodnota	0		0	
<u>normalizácia ALT</u>				
- Bazálna hodnota				
normál	28	(11/40)	33	(6/18)
nad normál	73	(29/40)	67	(12/18)
- Týždeň 260				
normál	46	(13/28)	50	(2/4)
nad normál < bazálna hodnota	21	(6/28)	0	
nad normál > bazálna hodnota	32	(9/28)	50	(2/4)

5 Pacienti označení ako YMDD mutant boli pacienti s ≥ 5 % YMDD mutantom HBV v ktoromkoľvek každoročnom časovom bode počas 5-ročnej doby. Pacienti kategorizovaní ako bez YMDD mutantu boli pacienti s > 95 % divokým typom HBV vo všetkých každoročných časových bodoch počas 5-ročnej doby štúdie

6 Horná hranica normálu
7 Hybridizačný test roztoku od Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)
8 Test od Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Komparatívne údaje podľa YMDD stavu boli dostupné aj pre histologické hodnotenie, ale len do troch rokov. U 18/39 (46 %) pacientov s YMDD mutantom HBV došlo k zlepšeniu aktivity nekrotického zápalu a u 9/39 (23 %) došlo k zhoršeniu. U 20/27 (74 %) pacientov bez mutantu došlo k zlepšeniu aktivity nekrotického zápalu a u 2/27 (7 %) došlo k zhoršeniu.

Po sérokonverzii HBeAg sérologická odpoveď a klinická remisia zvyčajne pretrváva po ukončení liečby lamivudínom. Môže však dôjsť k relapsu po sérokonverzii. V dlhodobej štúdii zameranej na sledovanie pacientov, ktorí predtým dosiahli sérokonverziu a ukončili liečbu lamivudínom, došlo k oneskorenému virologickému relapsu u 39 % jedincov. Z tohto dôvodu majú byť pacienti po sérokonverzii HBeAg pravidelne sledovaní, aby sa zistilo, či je sérologická a klinická odpoveď zachovaná. U pacientov, u ktorých sa trvalá sérologická odpoveď nezachovala, sa má zvážiť opätovná liečba buď lamivudínom, alebo alternatívnym antivírusovým liečivom na obnovenie klinickej kontroly HBV.

U pacientov, ktorí boli po ukončení liečby k prvému roku sledovaní až počas 16 týždňov, bolo zvýšenie hladín ALT po liečbe pozorované častejšie u pacientov, ktorí užívali lamivudín, ako u pacientov, ktorí užívali placebo. Porovnanie zvýšenia hladín ALT po liečbe medzi 52. a 68. týždňom u pacientov, ktorí ukončili užívanie lamivudínu k 52. týždňu a u pacientov v rovnakých štúdiách, ktorí užívali placebo počas celého liečebného kurzu je znázornené v tabuľke 3. Percento pacientov, ktorí mali po liečbe vzostupy hladín ALT spojené so vzostupom hladín bilirubínu, bolo nízke a podobné u pacientov, ktorí užívali buď lamivudín, alebo placebo.

Tabuľka 3: Zvýšenie hladiny ALT po liečbe v 2 placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých

Abnormálna hodnota	Pacienti so zvýšeným ALT / Pacienti s pozorovaniami*	
	Lamivudín	Placebo
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x bazálna hodnota†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota a absolútne ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x bazálna hodnota; a bilirubín > 2 x ULN a ≥ 2 x bazálna hodnota	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Každý pacient môže byť zobrazený v jednej alebo viacerých kategóriách.
† Porovnateľné k toxicite stupňa 3 podľa upravených kritérií SZO.
ULN - horná hranica normálu.

Skúsenosti u pacientov s HBeAg negatívnou CHB
Počiatočné údaje naznačujú, že účinnosť lamivudínu u pacientov s HBeAg negatívnou CHB je podobná ako u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB, pričom po jednom roku liečby u 71 % pacientov došlo k supresii HBV DNA pod hranicou detegovateľnosti testu, u 67 % došlo k normalizácii ALT a u 38 % došlo k zlepšeniu HAI. Po ukončení liečby lamivudínom došlo u väčšiny pacientov (70 %) k návratu vírusovej replikácie. Sú dostupné údaje zo štúdie predĺženej liečby u HBeAg negatívnych pacientov (NUCAB3017) liečených lamivudínom. Po dvoch rokoch liečby v tejto štúdii sa normalizácia ALT vyskytla u 30/69 (43 %) pacientov a HBV DNA nebola detegovateľná u 32/68 (47 %) pacientov a k zlepšeniu v skóre nekrotického zápalu došlo u 18/49 (37 %) pacientov.
U pacientov bez YMDD mutantu HBV malo zlepšenie v skóre nekrotického zápalu 14/22 (64 %) pacientov a u 1/22 (5 %) pacientov nastalo zhoršenie v porovnaní so stavom pred liečbou. U pacientov s mutantom malo zlepšenie v skóre nekrotického zápalu 4/26 (15 %) pacientov a u 8/26 (31 %) pacientov nastalo zhoršenie v porovnaní so stavom pred liečbou. Progresia do cirhózy nenastala u žiadnych pacientov v ani jednej skupine.

Frekvencia objavenia sa YMDD mutantu HBV a vplyv na odpoveď na liečbu
Monoterapia lamivudínom má za následok selekciu YMDD mutantu HBV u približne 24 % pacientov po jednom roku terapie, a zvyšuje sa na 69 % po 5 rokoch terapie. U niektorých pacientov je rozvoj YMDD mutantu HVB spojený so zníženou odpoveďou na liečbu, čo dokazujú zvýšené hladiny HBV DNA a zvýšené hladiny ALT od predošlých hladín počas liečby, progresia známok a symptómov hepatitídy a/alebo zhoršenie výsledkov nekrotického zápalu pečene. Vzhľadom na riziko rozvoja YMDD mutantu HBV nie je vhodné pokračovať v monoterapii lamivudínom u pacientov s detegovateľnou sérovou hladinou HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni liečby (pozri časť 4.4).

V dvojito-zaslepenej štúdii u pacientov s CHB s YMDD mutantom HBV a kompenzovaným ochorením pečene (NUC20904), so zníženou virologickou a biochemickou odpoveďou na lamivudín (n=95), pridanie adefovir dipivoxilu 10 mg jedenkrát denne k pokračujúcemu užívaniu lamivudínu 100 mg počas 52 týždňov viedlo k priemernému poklesu HBV DNA v hodnote 4,6 $\log_{10}$ kópií/ml v porovnaní s priemerným vzostupom v hodnote 0,3 $\log_{10}$ kópií/ml u tých pacientov, ktorí užívali monoterapiu lamivudínom. Normalizácia hladín ALT sa vyskytla u 31 % (14/45) pacientov liečených kombinovanou terapiou oproti 6 % (3/47) liečených samotným lamivudínom. Vírusová supresia sa udržala (následná štúdia NUC20917) pri kombinovanej liečbe počas druhého roku liečby až do 104. týždňa, pričom u pacientov pretrvávalo zlepšenie virologickej a biochemickej odpovede.

V retrospektívnej štúdii zisťujúcej faktory súvisiace s opakovaným vzostupom sérovej hladiny HBV DNA počas pokračujúcej liečby po dosiahnutí virologickej odpovede (tzv. virologický breakthrough) bolo 159 HbeAg-pozitívnych pacientov ázijského pôvodu liečených lamivudínom a sledovaných počas doby s mediánom takmer 30 mesiacov. Pacienti s hladinami HBV DNA nad 200 kópií/ml v 6. mesiaci (24. týždni) liečby lamivudínom mali 60 % riziko rozvoja YMDD mutantu v porovnaní s 8 % rizikom u pacientov s hladinami HBV DNA pod 200 kópií/ml v 24. týždni liečby lamivudínom. Riziko rozvoja YMDD mutantu bolo 63 % oproti 13 % pri hraničnej hodnote 1 000 kópií/ml (NUCB3009 a NUCB3018).

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene
Placebom kontrolované štúdie boli u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene považované za nevhodné a neuskutočnili sa. V nekontrolovaných štúdiách, v ktorých bol lamivudín podávaný pred a počas transplantácie, bola dokázaná účinná supresia HBV DNA a normalizácia ALT. Keď sa v liečbe lamivudínom pokračovalo po transplantácii, došlo k zníženej reinfekcii transplantátu spôsobenej HBV, k zvýšeniu straty HBsAg a k jednoročnému prežívaniu 76 - 100 % pacientov.

Tak ako to bolo predpokladané v dôsledku súčasnej imunosupresie, výskyt objavenia sa YMDD mutantu HBV po 52-týždňovej liečbe bol vyšší (36 % - 64 %) v populácii s transplantáciou pečene ako u imunokompetentných pacientov s CHB (14 % - 32 %).

Do otvoreného ramena štúdie NUC20904 bolo zaradených štyridsať pacientov (HBeAg negatívnych alebo HBeAg pozitívnych) buď s dekompenzovaným ochorením pečene, alebo s rekurenciou HBV po transplantácii pečene a YMDD mutantom. Pridanie 10 mg adefovir dipivoxilu jedenkrát denne k pokračujúcemu užívaniu lamivudínu 100 mg počas 52 týždňov viedlo k priemernému poklesu HBV DNA v hodnote 4,6 $\log_{10}$ kópií/ml. Po jednom roku terapie bolo pozorované aj zlepšenie funkcie pečene. Tento stupeň vírusovej supresie sa udržal (následná štúdia NUC20917) pri kombinovanej liečbe počas druhého roku liečby až do 104. týždňa a väčšina pacientov mala zlepšené markery funkcie pečene a pretrvávala u nich klinická prospešnosť liečby.

Skúsenosti u pacientov s CHB s pokročilou fibrózou alebo cirhózou
V placebom kontrolovanej štúdii u 651 pacientov s klinicky kompenzovanou chronickou hepatitídou B a histologicky potvrdenou fibrózou alebo cirhózou liečba lamivudínom (priemerná dĺžka trvania 32 mesiacov) významne znížila mieru celkovej progresie ochorenia (34/436, 7,8 % pre lamivudín oproti 38/215, 17,7 % pre placebo, p=0,001), čo potvrdilo významné zníženie percenta pacientov, ktorí mali zvýšenie v skóre Child-Pugh (15/436, 3,4 % oproti 19/215, 8,8 %, p=0,023) alebo u ktorých sa vyskytol hepatocelulárny karcinóm (17/436, 3,9 % oproti 16/215, 7,4 %, p=0,047). Miera celkovej progresie ochorenia v skupine s lamivudínom bola vyššia u jedincov s detegovateľným YMDD mutantom HBV DNA (23/209, 11 %) oproti jedincom bez detegovateľného YMDD mutantu HBV (11/221, 5 %). Progresia ochorenia u jedincov s YMDD v skupine s lamivudínom bola však nižšia ako progresia ochorenia v skupine s placebom (23/209, 11 % oproti 38/214, 18 %). Potvrdená sérokonverzia HBeAg sa vyskytla u 47 % (118/252) jedincov liečených lamivudínom a počas štúdie sa HBV DNA negatívnymi stalo 93 % (320/345) jedincov, ktorí užívali lamivudín (VERSANT [verzia 1], test bDNA, LLOD < 0,7 MEq/ml) počas štúdie.

Skúsenosti u detí a dospievajúcich
Lamivudín bol podávaný deťom a dospievajúcim s kompenzovanou CHB v placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 286 pacientov vo veku od 2 do 17 rokov. Táto populácia pozostávala predovšetkým z detí s minimálnou hepatitídou B. U detí vo veku 2 až 11 rokov bola použitá dávka 3 mg/kg jedenkrát denne (až do maximálnej dennej dávky 100 mg) a u detí vo veku 12 rokov a viac bola použitá dávka 100 mg jedenkrát denne. Táto dávka potrebuje ďalšie opodstatnenie. Rozdiel vo výskyte sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a HBV DNA s detekciou HBeAb) medzi placebom a lamivudínom nebol v tejto populácii štatisticky signifikantný (výskyt po jednom roku bol 13 % (12/95) pre placebo ku 22 % (42/191) pre lamivudín; (p=0,057). Incidencia YMDD mutantu HBV bola podobná ako incidencia pozorovaná u dospelých v rozsahu od 19 % k 52. týždňu do 45 % u pacientov liečených nepretržite počas 24 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lamivudín sa vstrebáva z tráviaceho traktu veľmi dobre a biologická dostupnosť perorálneho lamivudínu u dospelých je normálne 80 až 85 %. Po perorálnom podaní je priemerný čas (T_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií (C_{max}) asi jedna hodina. Pri terapeutických hladinách dávok napr. pri 100 mg jedenkrát denne, bola C_{max} 1,1 - 1,5 μg/ml a medzné hladiny boli 0,015 - 0,020 μg/ml.

Súčasné podávanie lamivudínu s jedlom má za následok predĺženie T_{max} a nižšiu C_{max} (pokles o 47 %). Rozsah absorbovaného lamivudínu (založený na AUC) nebol ovplyvnený a lamivudín sa preto môže užívať s jedlom alebo nalačno.

Distribúcia

Ako vyplýva z intravenóznych štúdií priemerný objem distribúcie je 1,3 l/kg. Lamivudín má v rozsahu terapeutických dávok lineárnu farmakokinetiku a prejavuje len obmedzenú väzbu na plazmatický proteín albumín.

Obmedzené údaje ukazujú na penetráciu lamivudínu do centrálneho nervového systému a dosahovanie mozgomiechového moku (CSF). Priemerný pomer CSF/sérová koncentrácia lamivudínu 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 0,12.

Biotransformácia

Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu a iných liečiv je vzhľadom na nízky metabolizmus v pečeni (5 - 10 %) a nízku väzbu na plazmatické proteíny malá.

Eliminácia

Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,3 l/h/kg. Pozorovaný eliminačný polčas je 18 až 19 hodín. Väčšia časť lamivudínu je vylučovaná v nezmenenej forme cez glomerulárnu filtráciu močom a aktívne vylučovanie (organický katiónový transportný systém). Obličkový klírens predstavuje asi 70 % eliminácie lamivudínu.

Zvláštne skupiny pacientov

Štúdie na pacientoch s poruchou funkcie obličiek ukázali, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená obličkovou dysfunkciou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min je nevyhnutné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika lamivudínu nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Obmedzené údaje od pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene ukázali, že porucha pečeňových funkcií signifikantne nevplýva na farmakokinetiku lamivudínu, iba v prípade, že je sprevádzaná obličkovou dysfunkciou.

Farmakokinetický profil lamivudínu u starších pacientov ukázal, že normálny priebeh starnutia sprevádzaný poklesom funkcie obličiek nemá žiadny klinicky signifikantný účinok na expozíciu lamivudínu, s výnimkou pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách nebolo podanie vysokých dávok lamivudínu spojené so žiadnymi závažnými prejavmi orgánovej toxicity. Pri najvyšších dávkach boli pozorované minimálne vplyvy na ukazovatele pečeňových a obličkových funkcií, a tiež príležitostné zníženie hmotnosti pečene. Medzi klinicky relevantné vplyvy možno zaradiť pokles počtu červených krviniek a neutrofilov. Tieto prípady neboli v klinických štúdiách časté.

V bakteriálnych testoch nebol lamivudín mutagénny, avšak podobne ako mnohé nukleozidové analógy preukázal aktivitu v cytogenetickej analýze *in vitro* a v analýze myšieho lymfómu. Lamivudín nebol genotoxický *in vivo* ani pri dávkach, pri ktorých bola plazmatická koncentrácia asi 60- až 70-krát vyššia ako predpokladané klinické plazmatické hladiny. Nakoľko nie je možné potvrdiť *in vitro* mutagénnu aktivitu lamivudínu v testoch *in vivo*, došlo sa k záveru, že lamivudín by nemal predstavovať genotoxické riziko pre liečených pacientov.

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenitu, ani vplyv na mužskú alebo ženskú fertilitu. Lamivudín indukuje skorú embryonálnu smrť pri podávaní gravidným králikom v expozičných hladinách porovnateľných s hodnotami dosahovanými u človeka, ale nie u potkanov, ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách.

Výsledky dlhodobých štúdií karcinogenity u potkanov a myší nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza (20 % m/V)
Metyl-parahydroxybenzoát (E218)
Propyl-parahydroxybenzoát (E216)
Bezvodá kyselina citrónová
Propylénglykol (E1520)
Citrónan sodný
Umelá jahodová príchuť
Umelá banánová príchuť

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.
Po prvom otvorení: 1 mesiac.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadná, biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom chrániacim proti otvoreniu deťmi. Balenie tiež obsahuje polyetylénový aplikátor a 10 ml perorálny aplikátor skladajúci sa z polypropylénového valca (s ml delením) a z polyetylénového piesta. Perorálny aplikátor slúži na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku.

Veľkosť balenia po 240 ml perorálneho roztoku lamivudínu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/114/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júla 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. **ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poľsko

Perorálny roztok:

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL PRE TABLETY: škatuľa s 28 tabletami, škatuľa s 84 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 100 mg filmom obalené tablety
lamivudín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lamivudínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zeffix 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

škatuľa s 28 tabletami, škatuľa s 84 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 100 mg tablety
lamivudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL PRE FĽAŠU: PERORÁLNY ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 5 mg/ml perorálny roztok
lamivudín

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Okrem iného obsahuje:
cukor (sacharózu), sodík, propylénglykol (E1520), konzervačné prostriedky:
metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát (E216)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Každá fľaša obsahuje 240 ml perorálneho roztoku.
Súčasťou balenia je perorálny aplikátor.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Perorálny roztok zlikvidujte po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/114/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zeffix 5 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FĽAŠE PRE PERORÁLNY ROZTOK

1. NÁZOV LIEKU

Zeffix 5 mg/ml perorálny roztok
lamivudín

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Okrem iného obsahuje:
cukor (sacharózu), sodík, propylénglykol (E1520), konzervačné prostriedky:
metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát (E216)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Každá fľaša obsahuje 240 ml perorálneho roztoku.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Perorálny roztok zlikvidujte po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/114/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zeffix 100 mg filmom obalené tablety
lamivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Zeffix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeffix
3. Ako užívať Zeffix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zeffix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zeffix a na čo sa používa

Liečivo v Zeffixe je lamivudín.

Zeffix sa používa na liečbu dlhodobo trvajúcej (chronickej) infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B u dospelých.

Zeffix je protivírusový liek, ktorý potláča aktivitu vírusu hepatitídy B a patrí do skupiny liekov nazývaných *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Hepatitída B je vírus, ktorý infikuje pečeň, spôsobuje dlhodobo trvajúcu (chronickú) infekciu a môže viesť k poškodeniu pečene. Zeffix sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále normálne funguje (kompenzované ochorenie pečene) a v kombinácii s inými liekmi u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Liečba Zeffixom môže znížiť množstvo vírusu hepatitídy B vo vašom organizme. Liečba by mala viesť k zníženiu poškodenia pečene a k zlepšeniu jej funkčnosti. Na liečbu Zeffixom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby pomocou pravidelných krvných vyšetrení.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeffix

Lekár vám má ponúknuť poradenstvo a testovanie na infekciu HIV pred začatím liečby infekcie hepatitídy B lamivudínom a počas liečby. Ak máte alebo ste sa nakazili infekciou HIV, pozri časť 3.

Neužívajte Zeffix
- ak ste **alergický** na lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku *(uvedených v časti 6)*.

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poraďte sa so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Zeffix alebo iné podobné lieky, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali iné typy **ochorenia pečene**, napríklad hepatitídu C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena).

➔ **Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom**. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. Pre ďalšie informácie o rizikách, **pozri časť 4.**

Neprestávajte užívať Zeffix bez odporúčania vášho lekára, pretože existuje riziko zhoršenia stavu vašej hepatitídy. Keď prestanete Zeffix užívať, lekár bude sledovať váš zdravotný stav najmenej počas štyroch mesiacov, aby zistil prípadné problémy. Odoberie vám vzorky krvi, aby zistil akékoľvek zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu svedčiť o poškodení pečene. Viac informácií o tom, ako užívať Zeffix, pozri časť 3.

Chráňte iných ľudí
Infekcia vyvolaná vírusom hepatitídy B sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihiel). Zeffix nezabráni tomu, aby ste infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B preniesli na iných ľudí. Aby ste chránili iných ľudí pred nakazením sa hepatitídou B:

- **Používajte prezervatív** pri orálnom alebo klasickom pohlavnom styku.
- **Neriskujte prenos infekcie krvou** - napríklad nepoužívajte rovnaké ihly.

Iné lieky a Zeffix
Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Zeffixu začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spolu so Zeffixom sa nemajú užívať tieto lieky:

- lieky (zvyčajne tekutiny) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- iné lieky obsahujúce lamivudín, ktoré sa používajú na liečbu **infekcie vyvolanej vírusom HIV** (niekedy označovanej ako vírus spôsobujúci AIDS)
- emtricitabín, ktorý sa používa na liečbu **infekcie vyvolanej vírusom HIV** alebo **infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B**
- kladribín, ktorý sa používa na liečbu **vlasatobunkovej leukémie.**

➔ Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **Porozprávajte sa so svojím lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Zeffixu počas vášho tehotenstva.

Liečbu Zeffixom neukončujte bez odporúčania vášho lekára.

Dojčenie
Zeffix môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

➔ **Porozprávajte sa so svojím lekárom** predtým, ako začnete užívať Zeffix.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Zeffix u vás môže vyvolať únavu, ktorá môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

➔ Neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Zeffix obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, to jest v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zeffix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom
Zeffix pomáha udržiavať vašu infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B pod kontrolou. Je potrebné, aby ste ho užívali každý deň, aby bola vaša infekcia pod kontrolou a aby ste zabránili zhoršeniu vášho ochorenia.
➔ **Buďte v kontakte so svojím lekárom a neprestávajte užívať Zeffix** bez odporúčania vášho lekára.

Aké množstvo užívať
Zvyčajná dávka Zeffixu je jedna tableta (100 mg lamivudínu) **jedenkrát denne.**

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku. Pre ľudí, ktorí potrebujú nižšiu ako zvyčajnú dávku, alebo ktorí nemôžu užívať tablety, je k dispozícii perorálny (ústami užívaný) roztok Zeffixu.
➔ Ak sa vás to týka, **porozprávajte sa so svojím lekárom**.

Pacienti, ktorí súčasne majú alebo sa môžu nakaziť infekciou HIV
Ak máte alebo sa nakazíte vírusom HIV, ktorý nie je liečený liekmi, počas uživania lamivudínu na liečbu infekcie hepatitídy B, vírus HIV si môže vytvoriť rezistenciu na niektoré lieky proti HIV, a tým sa môže stať ťažšie liečiteľným. Lamivudín sa môže tiež používať na liečbu infekcie HIV. Ak máte infekciu HIV, porozprávajte sa so svojím lekárom. Lekár vás môže liečiť inými liekmi, ktoré obsahujú vyššiu dávku lamivudínu, zvyčajne 150 mg dvakrát denne, pretože nižšia dávka 100 mg lamivudínu nie je dostatočná na liečbu infekcie HIV. Ak plánujete zmeniť vašu liečbu infekcie vyvolanej vírusom HIV, najprv sa o tejto zmene porozprávajte so svojím lekárom.
➔ Ak sa vás to týka, **porozprávajte sa so svojím lekárom**.

Tabletu prehltnite vcelku a zapite malým množstvom vody. Zeffix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Zeffixu, ako máte
Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Zeffixu, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika, alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ktorá vám poskytne ďalšiu pomoc. Ak je to možné, ukážte im balenie Zeffixu.

Ak zabudnete užiť Zeffix
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestávajte užívať Zeffix
Nesmiete prestať užívať Zeffix bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Existuje riziko zhoršenia stavu vašej hepatitídy *(pozri časť 2)*. Keď prestanete Zeffix užívať, lekár bude sledovať váš zdravotný stav najmenej počas štyroch mesiacov, aby zistil prípadné problémy. Odoberie vám vzorky krvi, aby zistil akékoľvek zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu svedčiť o poškodení pečene.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré boli často hlásené v klinických štúdiách so Zeffixom, boli únava, infekcie dýchacích ciest, nepríjemný pocit v hrdle, bolesť hlavy, žalúdočná nepohoda a bolesť žalúdka, napínanie na vracanie, vracanie a hnačka, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a enzýmov tvorených vo svaloch *(pozri ďalej)*.

Alergická reakcia
Alergické reakcie sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Medzi ich prejavy patria:
- opuch viečok, tváre alebo pier
- ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním

➔ Ak sa u vás objavia tieto príznaky, **bezodkladne vyhľadajte lekára**. **Zeffix prestaňte užívať.**

Vedľajšie účinky, ktoré pravdepodobne spôsobil Zeffix

Veľmi častý vedľajší účinok (môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb), ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- zvýšenie hladiny niektorých pečeňových enzýmov *(aminotransferáz)*, ktoré môže byť prejavom zápalu alebo poškodenia pečene.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb) sú:
- kŕče a bolesti svalov
- kožné vyrážky alebo žihľavka kdekoľvek na tele

Častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- zvýšenie hladiny enzýmu tvoreného vo svaloch *(kreatínkinázy)*, ktoré môže byť prejavom poškodenia telesných tkanív.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) je:
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

Ďalšie vedľajšie účinky
Ďalšie vedľajšie účinky sa vyskytli u veľmi malého počtu ľudí, ale ich presný výskyt nie je známy
- rozpad svalového tkaniva
- zhoršenie ochorenia pečene po skončení užívania Zeffixu alebo počas liečby, ak sa vírus hepatitídy B stane odolným *(rezistentným)* voči Zeffixu. Toto môže byť u niektorých osôb smrteľné.

Vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi *(trombocytopénia)*.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky
➔ **Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zeffix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zeffix obsahuje

Liečivo je lamivudín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lamivudínu.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol 400, polysorbát 80, syntetický žltý a červený oxid železitý.

Ako vyzerá Zeffix a obsah balenia

Zeffix filmom obalené tablety sa dodávajú v zapečatených blistroch z fólie obsahujúcich 28 alebo 84 tabliet. Tablety sú karamelovej farby, podlhovasté, bikonvexné a na jednej strane s označením „GX CG5“.

Vo vašej krajine nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

Výrobca	**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznan Poľsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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

Lietuva
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline (Ireland) Limiteds. r. o.
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Zeffix 5 mg/ml perorálny roztok
lamivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Zeffix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeffix
3. Ako užívať Zeffix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zeffix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zeffix a na čo sa používa

Liečivo v Zeffixe je lamivudín.

Zeffix sa používa na liečbu dlhodobo trvajúcej (chronickej) infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B u dospelých.

Zeffix je protivírusový liek, ktorý potláča aktivitu vírusu hepatitídy B a patrí do skupiny liekov nazývaných *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Hepatitída B je vírus, ktorý infikuje pečeň, spôsobuje dlhodobo trvajúcu (chronickú) infekciu a môže viesť k poškodeniu pečene. Zeffix sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále normálne funguje (kompenzované ochorenie pečene) a v kombinácii s inými liekmi u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Liečba Zeffixom môže znížiť množstvo vírusu hepatitídy B vo vašom organizme. Liečba by mala viesť k zníženiu poškodenia pečene a k zlepšeniu jej funkčnosti. Na liečbu Zeffixom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby pomocou pravidelných krvných vyšetrení.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeffix

Lekár vám má ponúknuť poradenstvo a testovanie na infekciu HIV pred začatím liečby infekcie hepatitídy B lamivudínom a počas liečby. Ak máte alebo ste sa nakazili infekciou HIV, pozri časť 3.

Neužívajte Zeffix
- ak ste **alergický** na lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku *(uvedených v časti 6)*.

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poraďte sa so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Zeffix alebo iné podobné lieky, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali iné typy **ochorenia pečene**, napríklad hepatitídu C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena).

➔ **Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom**. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. Pre ďalšie informácie o rizikách**, pozri časť 4.**

Neprestávajte užívať Zeffix bez odporúčania vášho lekára, pretože existuje riziko zhoršenia stavu vašej hepatitídy. Keď prestanete Zeffix užívať, lekár bude sledovať váš zdravotný stav najmenej počas štyroch mesiacov, aby zistil prípadné problémy. Odoberie vám vzorky krvi, aby zistil akékoľvek zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu svedčiť o poškodení pečene. Viac informácií o tom, ako užívať Zeffix, pozri časť 3.

Chráňte iných ľudí
Infekcia vyvolaná vírusom hepatitídy B sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihiel). Zeffix nezabráni tomu, aby ste infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B preniesli na iných ľudí. Aby ste chránili iných ľudí pred nakazením sa hepatitídou B:

- **Používajte prezervatív** pri orálnom alebo klasickom pohlavnom styku.
- **Neriskujte prenos infekcie krvou** - napríklad nepoužívajte rovnaké ihly.

Iné lieky a Zeffix
Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Zeffixu začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spolu so Zeffixom sa nemajú užívať tieto lieky:

- lieky (zvyčajne tekutiny) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- iné lieky obsahujúce lamivudín, ktoré sa používajú na liečbu **infekcie vyvolanej vírusom HIV** (niekedy označovanej ako vírus spôsobujúci AIDS)
- emtricitabín, ktorý sa používa na liečbu **infekcie vyvolanej vírusom HIV** alebo **infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B**
- kladribín, ktorý sa používa na liečbu **vlasatobunkovej leukémie.**

➔ Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **Porozprávajte sa so svojím lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Zeffixu počas vášho tehotenstva.

Liečbu Zeffixom neukončujte bez odporúčania vášho lekára.

Dojčenie
Zeffix môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

➔ **Porozprávajte sa so svojím lekárom** predtým, ako začnete užívať Zeffix.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Zeffix u vás môže vyvolať únavu, ktorá môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

➔ Neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Zeffix obsahuje cukor, konzervačné látky, propylénglykol a sodík

Ak ste diabetik (máte cukrovku), vezmite, prosím, do úvahy, že každá dávka Zeffixu (100 mg = 20 ml) obsahuje 4 g sacharózy.

Zeffix obsahuje sacharózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Zeffixu. Sacharóza môže škodiť zubom.

Zeffix obsahuje konzervačné látky *(parahydroxybenzoáty)*, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje 400 mg propylénglykolu v každých 20 ml.

Tento liek obsahuje 58,8 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každých 20 ml. To sa rovná 2,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako užívať Zeffix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom
Zeffix pomáha udržiavať vašu infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B pod kontrolou. Je potrebné, aby ste ho užívali každý deň, aby bola vaša infekcia pod kontrolou a aby ste zabránili zhoršeniu vášho ochorenia.
➔ **Buďte v kontakte so svojím lekárom a neprestávajte užívať Zeffix** bez odporúčania vášho lekára.

Aké množstvo užívať
Zvyčajná dávka Zeffixu je 20 ml (100 mg lamivudínu) **jedenkrát denne**.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.
➔ Ak sa vás to týka, **porozprávajte sa so svojím lekárom**.

Pacienti, ktorí súčasne majú alebo sa môžu nakaziť infekciou HIV
Ak máte alebo sa nakazíte vírusom HIV, ktorý nie je liečený liekmi, počas užívania lamivudínu na liečbu infekcie hepatitídy B, vírus HIV si môže vytvoriť rezistenciu na niektoré lieky proti HIV, a tým sa môže stať ťažšie liečiteľným. Lamivudín sa môže tiež používať na liečbu infekcie HIV. Ak máte infekciu HIV, porozprávajte sa so svojím lekárom. Lekár vás môže liečiť inými liekmi, ktoré obsahujú vyššiu dávku lamivudínu, zvyčajne 150 mg dvakrát denne, pretože nižšia dávka 100 mg lamivudínu nie je dostatočná na liečbu infekcie HIV. Ak plánujete zmeniť vašu liečbu infekcie vyvolanej vírusom HIV, najprv sa o tejto zmene porozprávajte so svojím lekárom.
➔ Ak sa vás to týka, **porozprávajte sa so svojím lekárom**.

Zeffix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pozrite si nákres a pokyny uvedené po časti 6 tejto písomnej informácie pre spôsob, ako odmerať a užiť dávku lieku.

Ak užijete viac Zeffixu, ako máte
Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Zeffixu, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika, alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ktorá vám poskytne ďalšiu pomoc. Ak je to možné, ukážte im balenie Zeffixu.

Ak zabudnete užiť Zeffix

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestávajte užívať Zeffix
Nesmiete prestať užívať Zeffix bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Existuje riziko zhoršenia stavu vašej hepatitídy *(pozri časť 2)*. Keď prestanete Zeffix užívať, lekár bude sledovať váš zdravotný stav najmenej počas štyroch mesiacov, aby zistil prípadné problémy. Odoberie vám vzorky krvi, aby zistil akékoľvek zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, ktoré môžu svedčiť o poškodení pečene.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré boli často hlásené v klinických štúdiách so Zeffixom, boli únava, infekcie dýchacích ciest, nepríjemný pocit v hrdle, bolesť hlavy, žalúdočná nepohoda a bolesť žalúdka, napínanie na vracanie, vracanie a hnačka, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a enzýmov tvorených vo svaloch *(pozri ďalej)*.

Alergická reakcia
Alergické reakcie sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Medzi ich prejavy patria:
- opuch viečok, tváre alebo pier
- ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním

➔ Ak sa u vás objavia tieto príznaky, **bezodkladne vyhľadajte lekára**. **Zeffix prestaňte užívať.**

Vedľajšie účinky, ktoré pravdepodobne spôsobil Zeffix

Veľmi častý vedľajší účinok (môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb), ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- zvýšenie hladiny niektorých pečeňových enzýmov *(aminotransferáz)*, ktoré môže byť prejavom zápalu alebo poškodenia pečene.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb) sú:
- kŕče a bolesti svalov
- kožné vyrážky alebo žihľavka kdekoľvek na tele

Častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- zvýšenie hladiny enzýmu tvoreného vo svaloch *(kreatínkinázy)*, ktoré môže byť prejavom poškodenia telesných tkanív.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) je:
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

Ďalšie vedľajšie účinky
Ďalšie vedľajšie účinky sa vyskytli u veľmi malého počtu ľudí, ale ich presný výskyt nie je známy
- rozpad svalového tkaniva
- zhoršenie ochorenia pečene po skončení užívania Zeffixu alebo počas liečby, ak sa vírus hepatitídy B stane odolným *(rezistentným)* voči Zeffixu. Toto môže byť u niektorých osôb smrteľné.

Vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:
- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi *(trombocytopénia)*.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky

➔ **Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zeffix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zeffix obsahuje

Liečivo je lamivudín. Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 5 mg lamivudínu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát (E216), bezvodá kyselina citrónová, propylénglykol (E1520), citrónan sodný, umelá jahodová príchuť, umelá banánová príchuť, čistená voda.

Ako vyzerá Zeffix a obsah balenia

Zeffix perorálny roztok sa dodáva v škatuliach obsahujúcich bielu polyetylénovú fľašu s detským bezpečnostným uzáverom. Roztok je číry, bezfarebný až slabo žltý s jahodovou/banánovou príchuťou. Fľaša obsahuje 240 ml roztoku lamivudínu (5 mg/ml). Súčasťou balenia je perorálny aplikátor s ml delením a aplikátor-adaptér, ktorý sa má vtlačiť do fľaše pred použitím.

Výrobca	**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**
GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

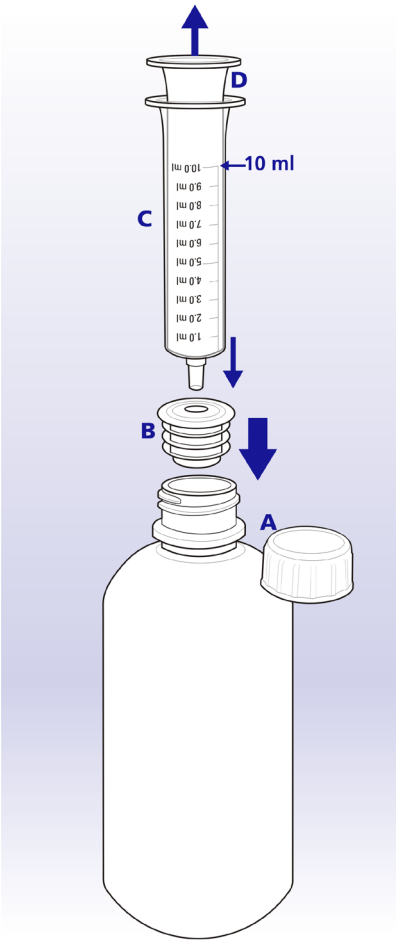
Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Ako odmerať dávku a užiť liek



Na presné odmeranie vašej dávky použite perorálny aplikátor, ktorý je priložený v balení *(pozri aj časť 3)*.

Plný aplikátor obsahuje **10 ml roztoku**.

1. **Odstráňte plastový obal** z aplikátora/adaptéra.
2. **Odstráňte adaptér** z aplikátora.
3. **Snímte detský bezpečnostný uzáver (A) z fľaše** a odložte ho na bezpečné miesto.
4. Držte fľašu. **Vtlačte adaptér (B) do hrdla fľaše tak hlboko, ako to pôjde.**
5. Pevne **zasuňte aplikátor (C)** do adaptéra.
6. Fľašu prevráťte hore dnom.
7. **Ťahajte piest aplikátora (D)**, pokým aplikátor nebude obsahovať prvú časť vašej celej dávky.
8. Prevráťte fľašu dolu dnom. **Vytiahnite aplikátor z adaptéra**.
9. **Vložte si aplikátor do úst** tak, že hrot aplikátora umiestnite oproti vnútornej strane líca. **Piest stláčajte pomaly**, aby ste mali čas na prehltnutie dávky. **Nestláčajte príliš prudko** a nevystreknite tekutinu do zadnej časti hrdla, lebo by ste sa mohli začať dusiť.
10. **Opakujte kroky 5 až 9** rovnakým spôsobom, až kým neužijete vašu celú dávku. Napríklad, ak je vaša dávka 20 ml, potrebujete užiť 2 aplikátory plné lieku.
11. **Vyberte aplikátor z fľaše** a dôkladne ho **umyte** v čistej vode. Pred opätovným použitím ho nechajte úplne vyschnúť. Adaptér ponechajte vo fľaši.
12. **Fľašu pevne uzatvorte** uzáverom.

Perorálny roztok zlikvidujte po uplynutí jedného mesiaca od prvého otvorenia.