

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 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

Sacharóza 20 % m/V (4 g/20 ml)  
Metylparabén (E218) 1,5 mg/ml  
Propylparabén (E216) 0,18 mg/ml

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*

Odporúčaná 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 hepatítidou 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 pokiaľ 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 pokiaľ 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 terapeutickému 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).

U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí sú súčasne liečení lamivudínom alebo kombináciou lamivudínu a zidovudínu, alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, má byť zachovaná dávka lamivudínu predpísaná na liečbu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami).

#### 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.

<b>Klírens kreatinínu ml/min</b>	<b>Prvá dávka Zeffixu perorálneho roztoku</b>	<b>Udržiavacia dávka jedenkrát denne</b>
<b>Od 30 do &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>Od 15 do &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>Od 5 do &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	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 významne 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.

### *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 pečenevých 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, pečenné 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 známami 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 dospelým 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 lamivudínom alebo kombináciou lamivudínu a zidovudínu, alebo u ktorých sa plánuje začatie takejto liečby, má byť zachovaná dávka lamivudínu predpísaná pre terapiu infekcie HIV (zvyčajne 150 mg/dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami). U pacientov súčasne infikovaných vírusom HIV, ktorí nevyžadujú antiretrovírusovú liečbu, vzniká riziko HIV mutácie, ak sa lamivudín na liečbu chronickej hepatitídy B užíva samostatne.

## 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).

### Intolerancia na pomocné látky

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 sacharázy.

Perorálny roztok obsahuje propylparabén a metylparabén. Tieto látky môžu u niektorých jedincov spôsobiť alergickú reakciu. Táto reakcia môže byť oneskorená.

## **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 byť aktívna renálna sekrécia organických aniónov, alebo glomerulárna filtrácia, nie sú klinicky významné 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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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 pároch 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 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

Incidenca 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 príčinné súvisiace s lamivudínom. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  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 hepatítidou B, ktorí dostávali lamivudín v dávke 100 mg.

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Neznáme	Trombocytopenia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi zriedkavé	Laktátová acidóza
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé	Angioedém
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
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).	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	Vyrážka, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Podávanie lamivudínu vo veľmi vysokých dávkach v štúdiách akútneho predávkovania na zvieratách nemalo za následok žiadnu orgánovú toxicitu. O následkoch akútneho predávkovania u človeka je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií. Nevyskytli sa žiadne úmrtia, pacienti sa uzdravili. Neboli pozorované žiadne špecifické známky alebo príznaky takéhoto predávkovania.

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.

Lamivudín je antivírusová látka, ktorá je účinná proti vírusu hepatitídy B vo všetkých testovaných bunkových líniiach 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 blokovávaná inkorporáciou lamivudínu-TP do reťazca vírusovej DNA a následnou termináciou reťazca.

Lamivudín-TP nezasahuje do normálneho bunkového deoxynukleotidového metabolizmu. Je len slabým inhibítorom  $\alpha$  a  $\beta$  DNA polymerázy cicavcov. Navyše 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.

### Klinické skúsenosti

#### *Skúsenosti u pacientov s HBeAg pozitívnou CHB a kompenzovaným ochorením pečene*

V kontrolovaných štúdiách 1-ročnej liečby lamivudín významne 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  $\geq$  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 premošťujúcej 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 premošťujúcej 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 štúdií 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**

<b>Stav YMDD mutantu HBV</b>	<b>Jedinci, % (počet)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Bez YMDD <sup>1</sup>
<b><u>sérokonverzia HBeAg</u></b>		
- Všetci pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Bazálna hodnota ALT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Bazálna hodnota ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Nedetegovateľná HBV DNA</u></b>		
- Bazálna hodnota <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Týždeň 260 <sup>4</sup> negatívna	8 (2/25)	0
pozitívna < bazálna hodnota	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitívna > bazálna hodnota	0	0
<b><u>normalizácia ALT</u></b>		
- 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  $\geq 5\%$  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 štúdiu 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 $\geq$ 2 x bazálna hodnota	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq$ 3 x bazálna hodnota <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq$ 2 x bazálna hodnota a absolútne ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq$ 2 x bazálna hodnota; a bilirubín > 2 x ULN a $\geq$ 2 x bazálna hodnota	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Každý pacient môže byť zobrazený v jednej alebo viacerých kategóriách.

<sup>†</sup> Porovnateľné k toxicite stupňa 3 podľa upravených kritérií SZO.

ULN - horná hranica normálu.

#### *Skúsenosti u pacientov s HBeAg negatívnou CHB*

Počiatkové 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 hranicu 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 HBV spojený so zníženou odpoveďou na liečbu, čo dokazujú zvýšené hladiny HBV DNA a zvýšené hladiny ALT od predošlých hladín počas liečby, progresia známkov 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-zaslepanej 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<sub>10</sub> kópií/ml v porovnaní s priemerným vzostupom v hodnote 0,3 log<sub>10</sub> 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 štúdií 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<sub>10</sub> 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 štúdií 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 dospelých*

Lamivudín bol podávaný deťom a dospelým s kompenzovanou CHB v placebom kontrolovanej štúdií, 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 významný (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  $\mu\text{g/ml}$  a medzné hladiny boli 0,015 - 0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Súčasnité 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 intravenózných 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 centrálného 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 5 až 7 hodín. Väčšia časť lamivudínu je vylučovaná v nezmenenej forme cez glomerulárnu filtráciu močom a aktívne vylučovanie (organický kationový 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 pečenejších funkcií významne neovplyvňuje 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 významný 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 pečňových 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)  
Metylparabén (E218)  
Propylparabén (E216)  
Bezvodá kyselina citrónová  
Propylénglykol  
Nátriumcitrát  
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

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kartóny obsahujúce 240 ml perorálneho roztoku lamivudínu v nepriehľadnej, bielej fľaši 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.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek 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**

11/2018

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