

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lamivudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Võikompveki värvi, kapslikujuline, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudsed mõõtmed 11 mm x 5 mm), mille ühele küljele on pressitud "GX CG5".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zeffix on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellel esineb:

- kompenseeritud maksahaigus koos aktiivse viiruse replikatsiooninähtudega, püsivalt kõrgenenud seerumialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja aktiivsele maksapõletikule ja/või fibroosile viitav histoloogiline leid. Lamivudiinravi alustamist tuleb kaaluda vaid juhul, kui kõrgema geneetilise resistentsusbarjääriga alternatiivse viirusevastase ravimi kasutamine ei ole võimalik või sobiv (vt lõik 5.1).
- dekompenseeritud maksahaigus, kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus lamivudiiniga (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zeffix'iga peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 100 mg üks kord ööpäevas.

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel peab lamivudiini alati kasutama kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus lamivudiiniga, et vähendada resistentsuse tekkeriski ning saavutada kiire viiruse supressioon.

Ravi kestus

Ravi optimaalne kestus on teadmata.

- HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) kinnitamist, et vähendada viroloogilise ravivastuse kadumise riski, või kuni HBsAg serokonversioonini või toime kadumiseni (vt lõik 4.4). Seerumi ALAT ja HBV DNA taset tuleb jälgida regulaarselt pärast ravi katkestamist, et avastada võimalik hiline viroloogilise ravivastuse kadumine.

- HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga (*pre-core* mutantse HBV-ga) ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt kuni HBs serokonversioonini või toime kadumiseni. Pikaajalise ravi puhul on soovitatav regulaarne hindamine kinnitamaks, et valitud ravi jätkamine on patsiendi jaoks sobiv.
- Dekompenseeritud maksahaiguse või maksatsirroosiga ja maksatransplantaadiga patsientidel ravi lõpetamist ei soovitata (vt lõik 5.1).

Kui lamivudiinravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt kontrollida hepatiidi retsidiveerumise osas (vt lõik 4.4).

Kliiniline resistentsus

Patsientidel, kellel on kas HBeAg positiivne või HBeAg negatiivne krooniline B-hepatiit, võib YMDD (türosiin-metioniin-aspartaat-aspartaat) mutantse HBV teke viia ravivastuse vähenemiseni lamivudiini suhtes, mida näitab HBV DNA taseme ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes. Et vähendada resistentsuse tekkeriski lamivudiini monoterapiat saavatel patsientidel, tuleb kaaluda üleminekut alternatiivsele ravimile, millel ei ole ravijuhiste põhjal ristuvat resistentsust lamivudiiniga, või selle lisamist raviskeemi, kui HBV DNA tase seerumis on jätkuvalt määratav 24. ravinädalal või peale seda (vt lõik 5.1).

Patsientide ravimisel, kellel esineb kaasuv HIV-infektsioon ning kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiini või lamivudiini/zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega).

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral on lamivudiini plasmakontsentratsioon (AUC) suurenenud kliirensi aeglustumise tõttu. Seetõttu tuleb annust vähendada patsientidel, kelle kreatiini kliirens on alla 50 ml/min. Kui vajalikud annused on alla 100 mg, tuleb kasutada Zeffixi suukaudset lahust vastavalt alljärgnevale tabelile (vt tabel 1):

Tabel 1: Zeffix'i annustamine aeglustunud renaalse kliirensiga patsientidel.

Kreatiini kliirens ml/min	Suukaudse lahuse esimene annus *	Säilitusannus üks kord ööpäevas
30...< 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15...< 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5...< 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Suukaudne lahus sisaldab 5 mg/ml lamivudiini.

Vahelduvat hemodialüüsi (≤ 4 tundi 2...3 korda nädalas) saavatel patsientidelt pärinevad andmed näitavad, et pärast algannuse vähendamist vastavalt patsiendi kreatiini kliirensile ei ole edasine annuse kohandamine hemodialüüsi korral vajalik.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidelt (sealhulgas need, kellel esineb lõppstaadiumis maksahaigus ja kes ootavad transplantaati) saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Nende andmete põhjal ei ole maksapuudulikkusega patsientidel annuse vähendamine vajalik, välja arvatud juhud, kui kaasneb neerupuudulikkus.

Eakad

Eakatel patsientidel, kellel esineb vananemisega kaasnev neerufunktsiooni langus, ei ole täheldatud selle kliiniliselt olulist mõju lamivudiini ekspositsioonile, välja arvatud patsientidel kreatiini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed

Zeffix'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zeffix'it võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal

Kroonilise B-hepatiidi spontaanset ägenemist esineb suhteliselt sageli ning seda iseloomustab seerumi ALAT aktiivsuse mööduv suurenemine. Pärast viirusevastase ravi alustamist võib mõnedel patsientidel seerumi ALAT aktiivsus suureneeda, kui HBV DNA tase seerumis langeb. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasnud ALAT aktiivsuse tõusuga üldjuhul seerumi bilirubiinisalduse suurenemist või maksa dekompensatsiooni nähtusid.

Pikaajalise ravi käigus on tuvastatud HBV subpopulatsioone, mis on lamivudiini suhtes vähem tundlikud (YMDD mutantne HBV). Mõnedel patsientidel võib YMDD mutantse HBV teke põhjustada hepatiidi ägenemist, mida näitab eeskätt ALAT taseme tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel esineb YMDD mutantne HBV, tuleb kaaluda üleminekut alternatiivsele ravimile, millel ei ole ravijuhiste põhjal ristuvat resistentsust lamivudiiniga, või selle lisamist raviskeemi (vt lõik 5.1).

Ägenemine pärast ravi lõpetamist

Hepatiidi ägenemist on täheldatud B-hepatiidi ravi katkestanud patsientidel ning seda näitab tavaliselt seerumi ALAT aktiivsuse tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine. Kontrollitud III faasi uuringutes, kus toimus aktiivse ravita järelkontroll, oli ravijärgse ALAT aktiivsuse tõusu (üle 3 korra algväärtusest) esinemissagedus suurem lamivudiiniga ravitud patsientidel (21%) platseebot saanud patsientidega võrreldes (8%). Kuid patsientide arv, kellel tekkis ravijärgne tõus koos bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane mõlemas ravirühmas (vt tabel 3 lõigus 5.1). Lamivudiiniga ravitud patsientidel tekkis enamik ravijärgseid ALAT aktiivsuse tõuse 8...12 nädala jooksul pärast ravi. Enamik juhtusid on olnud iselimeeruvad, kuid täheldatud on ka mõningaid surmajuhtusid. Kui Zeffix-ravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt uurida nii kliiniliselt kui maksafunktsiooni testide (ALAT ja bilirubiin) hindamise teel vähemalt nelja kuu vältel, edasi tuleb patsiente jälgida vastavalt kliinilistele näidustustele.

Ägenemine dekompanseeritud maksatsirroosiga patsientidel

Transplantatsioonipatsientidel ning dekompanseeritud maksatsirroosiga patsientidel on suurem risk aktiivseks viiruse replikatsiooniks. Langenud maksafunktsiooni tõttu võib nendel patsientidel hepatiidi reaktiveerumine lamivudiinravi lõpetamisel või ravi efektiivsuse puudumisel esile kutsuda raske ja isegi surmaga lõppeva dekompensatsiooni. Nendel patsientidel tuleb jälgida B-hepatiidiga seotud kliinilisi, virooloogilisi ja seroloogilisi näitajaid, maksa- ja neerufunktsiooni ning viirusevastast toimet

ravi ajal (vähemalt kord kuus) või kui ravi on mingil põhjusel katkestatud, siis vähemalt 6 kuud pärast ravi. Laboratoorsed näitajad, mida tuleb jälgida, on (minimaalselt) järgmised: seerumi ALAT, bilirubiin, albumiin, vereplasma urea- ja kreatiniinisaldus ning viroloogiline staatus: HBV antigeen/antikeha ja võimalusel seerumi HBV DNA kontsentratsioonid. Patsiente, kellel esinevad ravi ajal või pärast ravi maksapuudulikkuse sümptomid, tuleb uurida sagedamini.

Patsientidelt, kellel tekivad ravijärgselt hepatiidi retsidiveerumise tunnused, ei ole saadud piisavalt andmeid lamivudiinravi taasallustamisest saadava kasu kohta.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on hematoloogilised muutused (aneemia, neutropeenia), metaboolsed häired (hüperlipaseemia). Kirjeldatud on mõningaid hilise tekkega neuroloogilisi häireid (lihastoonuse tõus, krambid, ebatavaline käitumine). Neuroloogilised häired võivad olla mööduvad või püsivad. Igale lapsele, kes puutub nukleosiidi või nukleotiidi analoogidega kokku üsasiseselt, tuleb teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud ning vastavate sümptomite esinemisel uurida neid põhjalikult võimaliku mitokondriaalse düsfunktsiooni suhtes.

Lapsed

Lamivudiini on manustatud kompenseeritud kroonilise B-hepatiidiga lastele (2-aastased ja vanemad) ja noorukitele. Andmete vähesuse tõttu ei ole ravimi kasutamine nendel patsientidel praegu soovitatav (vt lõik 5.1).

Delta-hepatiit või C-hepatiit

Lamivudiini efektiivsus ei ole kindlaks tehtud patsientidel, kellel esineb B-hepatiidiga samaaegselt delta-hepatiit või C-hepatiit, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Immunosupressiivne ravi

Piiratud on andmed lamivudiini kasutamise kohta HBeAg negatiivsetel patsientidel (*pre-core* mutantse HBV korral) ning patsientidel, kes saavad samaaegset immuunsupressiivset ravi, sealhulgas vähivastast keemiaravi. Nendel patsientidel tuleb lamivudiini kasutada ettevaatlikult.

Jälgimine

Zeffix-ravi ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida. Seerumi ALAT aktiivsust ja HBV DNA taset tuleb kontrollida 3-kuuliste intervallide järel ning HBeAg positiivsetel patsientidel tuleb HBeAg taset hinnata iga 6 kuu tagant.

Kaasuv HIV-infektsioon

Patsientide puhul, kellel esineb samaaegne HIV-infektsioon ja kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiiniga või lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega). Samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidel, kes ei vaja retroviirusevastast ravi, on oht HIV mutatsiooniks, kui lamivudiini kasutatakse kroonilise hepatiit B korral monoterapiiana.

B-hepatiidi ülekanne

Piiratud hulgal andmeid on saadud B-hepatiidi viiruse emalt lootele ülekandumise kohta rasedatel naistel, kes saavad ravi lamivudiiniga. Järgida tuleb soovitusi laste vaktsineerimiseks B-hepatiidi vastu.

Patsiente tuleb hoiatada, et lamivudiinravi ei vähenda B-hepatiidi viiruse ülekandumise riski teistele ning seetõttu tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Koostoimed teiste ravimitega

Zeffix'it ei tohi kasutada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimite või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis koos kladribiiniga (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna lamivudiin metaboliseerub maksas vähesel määral ja seonduvus plasmavalkudega on samuti vähene ning ravim eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul neerude kaudu, on koostoimed teiste ravimitega ebatõenäolised.

Lamivudiin eritub peamiselt aktiivse orgaanilise katioonsekretsiooni teel. Arvestada tuleb koostoimete võimalusega teiste samaaegselt manustatavate ravimitega, eriti kui nad erituvad samuti neerude kaudu orgaanilise katioontransportsüsteemi teel (nt trimetoprim). Osaliselt sel teel erituvad ravimid (nt ranitidiin ja tsimetidiin) ei anna lamivudiiniga koostoimeid.

Ravimid, mis erituvad peamiselt kas aktiivse orgaanilise anioontransportsüsteemi kaudu või glomerulaarfiltratsiooni teel, ei anna lamivudiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Trimetoprimi/sulfametoksasooli manustamisel annuses 160 mg/800 mg suurenes lamivudiini plasmakontsentratsioon umbes 40%. Lamivudiin ei mõjutanud trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Kui patsiendil ei esine neerupuudulikkust, ei ole annuse vähendamine vajalik.

Lamivudiini manustamisel koos zidovudiiniga täheldati viimase maksimaalse plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu (28%), üldine plasmakontsentratsioon (*AUC*) oluliselt ei muutunud. Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Lamivudiini ja alfa-interferooni koosmanustamisel puuduvad farmakokineetilised koostoimed. Lamivudiini manustamisel koos sagedamini kasutatavate immuunsuppressantidega (nt tsüklosporiin A) ei kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Nõuetele vastavaid koostoimete uuringuid teostatud ei ole.

Emtritsitabiin

Sarnasuste tõttu ei tohi Zeffix'it manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga. Lisaks ei tohi Zeffix'it manustada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Kladribiin

In vitro inhibeerib lamivudiin kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kooskasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lamivudiiniga teostatud loomkatsetes ilmnas suurenenud varane embrüonaalne suremus küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). On näidatud, et inimestel läbib lamivudiin platsentat.

Retroviirusvastaste ravi saanud rasedusregistrist inimeste kohta saadud andmed (enam kui 1000 esimesel trimestril ning enam kui 1000 teisel ja kolmandal trimestril) näitavad, et ravim ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Alla 1% nendest naistest on ravi saanud HBV tõttu, samal ajal kui enamik naised sai HIV vastast ravi suuremate annustega ja koos teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega. Kliinilise vajaduse korral võib Zeffix'it raseduse ajal kasutada.

Patsientide puhul, kes saavad ravi lamivudiiniga ja seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Imetamine

Enam kui 200 HIV-vastast ravi saanud ema/lapse paari hindamise põhjal on HIV ravi saavate emade rinnapiimatoidul laste seerumis lamivudiini sisaldus väga madal (vähem kui 4% ravimi sisaldusest ema seerumis) ning see väheneb progresseeruvalt mittemääratava tasemeni, kui laps jõuab 24. elunädalani. Rinnapiimatoidul imikuni jõudva lamivudiini koguhulk on väga väike ning seetõttu on tõenäoline, et saavutatakse ravimi ekspositsioon, mis avaldab suboptimaalset viirusevastast toimet. Ema B-hepatiit ei ole rinnaga toitmise vastunäidustus, kui vastsündinu saab sünnijärgselt piisavat B-hepatiidi profülaktikat ning puuduvad tõendid selle kohta, et lamivudiini madal kontsentratsioon rinnapiimas põhjustab lapsel kõrvaltoimeid. Seetõttu võib rinnaga toitmist kaaluda imetavate emade puhul, kes saavad HBV-vastast ravi lamivudiiniga, võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Kui piisavale profülaktikale vaatamata leiab aset HBV ülekande, tuleb kaaluda rinnaga toitmise lõpetamist, et vähendada lamivudiini suhtes resistentsete mutantide teket lapsel.

Fertiilsus

Reproduktiooniuringud loomadel ei ole näidanud toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et lamivudiinravi ajal on kirjeldatud halba enesetunnet ja väsimust. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja lamivudiini kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete ja laboratoorsete kõrvalekallete (välja arvatud ALAT ja kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, vt allpool) esinemissagedus oli sarnane platseebot ja lamivudiinravi saanud patsientidel. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid halb enesetunne ja väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus ja mandlipiirkonnas, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on esitatud ainult nende kõrvaltoimete puhul, mille põhjuslik seos lamivudiiniga loetakse vähemalt

võimalikuks. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetele määratud esinemissageduse kategooriad põhinevad peamiselt kliinilistest uuringutest saadud kogemusel, kus osales kokku 1171 kroonilise B-hepatiidiga patsienti, kes said lamivudiini annuses 100 mg.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga harv	Laktatsidoos
Immuunsüsteemi häired:	
Harv	Angioödeem
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	ALAT taseme tõus (vt lõik 4.4)
Ravi ajal ja pärast lamivudiini ärajätmist on kirjeldatud hepatiidi ägenemist, mis avaldub eeskätt ALAT taseme tõusuna seerumis. Enamik ägenemisi on taandunud iseenesest, kuid väga harva on täheldatud ka surmajuhtusid (vt lõik 4.4).	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Sage	Lihaskahjustused, sh lihasvalu ja -krampid*
Teadmata	Rabdomüolüüs

* III faasi uuringutes ei olnud lamivudiinravi grupis täheldatud esinemissagedus suurem platseebogrupid täheldatust.

Lapsed

2...17 aasta vanustelt lastelt saadud piiratud andmete põhjal ei ole tuvastatud uusi ohutuslaseid leide võrreldes täiskasvanutega.

Muud patsientide erirühmad

HIV-infektsiooniga patsientidel on kirjeldatud pankreatiidi ja perifeerse neuropaatia (paresteesiad) esinemist. Kroonilise B-hepatiidiga patsientidel ei ole täheldatud erinevust nende kõrvaltoimete esinemissageduse osas platseebo- ja lamivudiinigrupi vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V](#) lisan, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste kasutamine loomkatsetes ei avaldanud organitele toksilist toimet. Andmeid ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimesel on vähe. Surmajuhtumeid ei ole esinenud ja kõik patsiendid on paranenud. Mürgistusel puuduvad spetsiifilised sümptomid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning vajadusel rakendada toetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võiks üleannustamise korral rakendada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole senini uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiid- ja nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF05.

Lamivudiin on viirusevastane aine, mis on efektiivne hepatiit B viiruse vastu kõigi uuritud rakuliinide ja eksperimentaalselt nakatatud loomade puhul.

Lamivudiin metaboliseerub rakusiseselt (nii infitseeritud kui infitseerumata rakkudes) aktiivseks lamivudiin trifosfaadiks. Lamivudiin trifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg hepatotsüütides *in vitro* on 17...19 tundi. Lamivudiin trifosfaat on HBV polümeraasi substraat.

Viiruse DNA edasise moodustumise blokeerib lamivudiin trifosfaadi liitumine ahelaga ja sellele järgnev ahela katkestamine.

Lamivudiin trifosfaat ei sekku normaalsesse tsellulaarse deoksünukleotiidi metabolismi. Ta on imetajate DNA alfa- ja beetapolümeraasi nõrk inhibiitor. Lisaks sellele on lamivudiin trifosfaadil vähene toime imetajaraku DNA sisaldusele.

Lamivudiinil puudus märgatav toksiline toime ravimi võimaliku toime uuringutes mitokondrite struktuurile ning DNA sisaldusele ja funktsioonile. Tal on väga madal potentsiaal mitokondrite DNA sisalduse vähendamiseks, ta ei liitu püsivalt mitokondriaalse DNA-ga ega ole mitokondriaalse DNA gamma-polümeraasi inhibiitoriks.

Kliiniline kogemus

HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus
Kontrollitud uuringute põhjal pärssis 1-aastane lamivudiinravi oluliselt HBV DNA replikatsiooni 34...57% patsientidest jäi see allapoole määratavuse piiri (Abbott Genostics lahuse hübriidatsiooni määramine, LLOD <1.6pg/ml), normaliseeris ALAT taseme (40...72%), kutsus esile HBeAg serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBeAb kindlakstegemine koos HBV DNA kadumisega [tavaline analüüs], 16...18% patsientidest), paranes ka histoloogiline pilt (38...52% patsientidest vähenes Knodelli histoloogilise aktiivsuse indeks [HAI] ≥ 2 punkti võrra) ning aeglustus fibroosi progresseerumine (3...17% patsientidest) ja progresseerumine tsirroosiks.

Lamivudiinravi jätkumine veel 2 aasta jooksul patsientidel, kes ei olnud saavutanud HBeAg serokonversiooni esialgsete 1-aastaste kontrollitud uuringute vältel, ilmnes sildfibroosi täiendav paranemine. Paranemine ilmnes 50% (41/82) YMDD mutantse HBV-ga ja 71% (40/56) ilma YMDD mutandita patsientidest. Sildfibroosi paranemine ilmnes 63% (19/30) ilma YMDD mutandita ja 50% (22/44) YMDD mutandiga patsientidest. Viiel protsendil (3/56) ilma YMDD mutandita patsientidest ja 13% (11/82) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest tekkis haiguse süvenemine ravieelse seisundiga võrreldes. Progresseerumine tsirroosiks ilmnes 6% (4/68) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest, kuid mitte ühelgi ilma selle mutandita patsiendil.

Pikaajalise ravi Aasia uuringus (NUCB3018) oli HBeAg serokonversiooni ja ALAT normaliseerumise sagedus 5-aastase raviperioodi lõpuks vastavalt 48% (28/58) ja 47% (15/32). HBeAg serokonversiooni sagedus oli suurem kõrgeenenud ALAT aktiivsusega patsientidel; serokonversiooni saavutas 77% (20/26) patsientidest, kellel oli ravieelne ALAT aktiivsus üle 2 korra kõrgem normivahemiku ülepiirist. 5-aastase perioodi lõpuks oli kõigil patsientidel HBV DNA tase mittemääratav või madalam ravieelsest väärtusest.

Uuringu täiendavad tulemused on YMDD mutandi järgi koondatud tabelisse 2.

Tabel 2: Efektiivsuse tulemused 5-aastase perioodi lõpuks YMDD variandi järgi (Aasia uuring)

	Patsiendid, % (nr)	
	YMDD ¹	Mitte-YMDD ¹
<i>YMDD mutantne HBV</i>		
<u>HBeAg serokonversioon</u>		
- Kõik patsiendid	38 (15/40)	72 (13/18)
- Ravieelne ALAT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Ravieelne ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Mittemääratav HBV DNA</u>		
- Ravieelselt ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Nädal 260 ⁴		
negatiivne	8 (2/25)	0
positiivne < ravieelne tase	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivne > ravieelne tase	0	0
<u>ALAT normaliseerumine</u>		
- Ravieelselt normaalne	28 (11/40)	33 (6/18)
üle normi	73 (29/40)	67 (12/18)
- Nädal 260 normaalne	46 (13/28)	50 (2/4)
üle normi < ravieelne tase	21 (6/28)	0
üle normi > ravieelne tase	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 YMDD mutandiga patsientideks loeti need, kellel oli ≥5% YMDD mutantne HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul. Ilma YMDD mutandita patsientideks loeti need, kellel oli >95% *wild-type* HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul.
- 2 Normivahemiku ülempiir
- 3 Abbott Genostics hübridisatsiooni analüüs (LLOD < 1,6 pg/ml)
- 4 Chiron Quantiplex test (LLOD 0,7 Meq/ml)

Histoloogilise uurimise jaoks olid olemas ka võrdlusandmed vastavalt YMDD staatusele, kuid need piirdusid ainult kolme aastaga. YMDD mutantse HBV-ga patsientidest 46%-l (18/39) ilmnes nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 23%-l (9/39) suurenemine. Ilma mutandita patsientidest 74%-l (20/27) ilmnes nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 7%-l (2/27) suurenemine.

HBeAg serokonversiooni järgselt on seroloogiline ravivastus ja kliiniline remissioon üldjuhul püsivad pärast lamivudiinravi lõpetamist. Siiski võib pärast serokonversiooni saavutamist tekkida ravivastuse kadumine. Pikaajalises jätku-uuringus patsientidel, kes olid saavutanud serokonversiooni ja lõpetanud lamivudiini kasutamise, tekkis 39% isikutest hiline virooloogilise ravivastuse kadumine. Seetõttu tuleb HBeAg serokonversiooni järgselt patsiente regulaarselt kontrollida, et määrata kindlaks seroloogilise ja kliinilise ravivastuse püsimine. Patsientidel, kes ei saavuta püsivat seroloogilist ravivastust, tuleks kaaluda korduvat ravi lamivudiini või alternatiivse viirusevastase ravimiga, et taastada kliiniline kontroll HBV üle.

Patsientidel, keda jälgiti kuni 16 nädalat pärast ravi lõpetamist ühe aasta möödudes, täheldati ravijärgset ALAT sisalduse suurenemist sagedamini pärast lamivudiini kui platseebo kasutamist. Tabelis 3 on toodud ravijärgse ALAT sisalduse suurenemise võrdlus nädalatel 52 ja 68 patsientidel, kes lõpetasid lamivudiinravi 52. nädalal ning samades uuringutes osalenud patsientidel, kes said kogu raviperioodi jooksul platseebot. Patsientide osakaal, kellel tekkis ravijärgne ALAT aktiivsuse suurenemine seoses bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane nii lamivudiini kui platseebot saanud patsientidel.

Tabel 3. Ravijärgne ALAT sisalduse suurenemine kahes platseebokontrolliga uuringus täiskasvanutel

Normist kõrvalekalduv väärtus	ALAT sisalduse tõusuga patsiendid/ leidudega patsiendid*	
	Lamivudiin	Platseebo
ALAT ≥ 2 x algväärtusest	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT ≥ 3 x algväärtusest [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT ≥ 2 x algväärtusest ja absoluutne ALT > 500 IU/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT ≥ 2 x algväärtusest; ja bilirubiin > 2 x normivahemiku ülempiirist ja ≥ 2 x algväärtusest	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

* Üks patsient võib olla esindatud ühes või enamas kategoorias.

[†] Võrreldav III astme toksilisusega vastavalt modifitseeritud WHO kriteeriumidele.

HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus

Esialgsed andmed näitavad, et lamivudiini efektiivsus on sarnane HBeAg negatiivse ja HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientidel – 71% patsientidest oli HBV DNA pärsitud allapoole analüüsi määratavuse piiri. Ühe raviaasta möödudes oli ALAT normaliseerunud 67% ja HAI paranenud 38% patsientidest. Pärast lamivudiinravi lõpetamist taastus enamikel patsientidel (70%) viiruse replikatsioon. Andmed on saadud pikaajalise ravi uuringust (NUCAB3017), mis viidi läbi lamivudiiniga ravitud HBeAg negatiivsete patsientidega. Pärast kahe raviaasta möödumist selles uuringus oli ALAT aktiivsus normaliseerunud ja HBV DNA mittemääratav vastavalt 43% (30/69) ja 47% (32/68) patsientidest ning nekrootilis-põletikuline skoor paranenud 37% (18/49) patsientidest. Ilma YMDD mutantse HBV-ta patsientide seas ilmnes 64%-l (14/22) nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 5%-l (1/22) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes. YMDD mutandiga patsientidest 15%-l (4/26) ilmnes nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 31%-l (8/26) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes. Kummagi grupi patsientidel ei ilmnenud progresseerumist tsirroosiks.

YMDD mutantse HBV-ga ja vähenenud kliinilise ravivastusega patsientide ravikogemus

Lamivudiin-monoteraapia viib YMDD mutantse HBV selektsioonini ligikaudu 24% patsientidest ühe raviaasta möödudes, suurenedes 69%-ni pärast 5 raviaastat. YMDD mutantse HBV teke on seotud ravivastuse vähenemisega mõnedel patsientidel, mida näitab HBV DNA taseme tõus ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes, hepatiidinähtude progresseerumine ja/või maksa nekrootilis-põletikuliste leidude halvenemine. Teades YMDD mutantse HBV tekkeriski, ei sobi lamivudiini monoteraapia kasutamiseks säilitusravina patsientidel, kellel on HBV DNA tase seerumis määratav 24. ravinädalal või pärast seda (vt lõik 4.4).

Topeltpimeuuringus kroonilise B-hepatiidiga patsientidel, kellel oli YMDD mutantne HBV ja kompenseeritud maksahaigus (NUC20904) ning vähenenud viroloogiline ja biokeemiline ravivastus lamivudiinile (n=95), viis adefoviirdipivoksiili (10 mg üks kord ööpäevas) lisamine käimasolevale lamivudiinravile (100 mg) 52 nädala jooksul HBV DNA taseme keskmise languseni 4,6 log₁₀ koopiat/ml võrreldes HBV DNA taseme keskmise tõusuga 0,3 log₁₀ koopiat/ml patsientidel, kes said lamivudiin-monoteraapiat. ALAT aktiivsus normaliseerus 31% (14/45) kombineeritud ravi saanud patsientidest ja 6% (3/47) ainult lamivudiini saanud patsientidest. Viiruse supressioon püsis (jätku-uuring NUC20917) kombineeritud ravi kasutamise ajal teisel raviaastal kuni 104. nädalani patsientidel, kellel esines viroloogilise ja biokeemilise ravivastuse jätkuv paranemine.

Retrospektiivses uuringus, mille eesmärk oli kindlaks määrata HBV DNA läbimurdega seotud tegurid, said 159 Aasia päritolu HBeAg-positiivset patsienti ravi lamivudiiniga ning neid jälgiti keskmiselt peaaegu 30 kuu jooksul. Nendel, kelle HBV DNA tase oli üle 200 koopiat/ml lamivudiinravi 6. kuul (24 nädalat), oli 60% võimalus YMDD mutandi tekkeks võrreldes 8%-ga nendel, kelle HBV DNA tase oli lamivudiinravi 24. nädalal alla 200 koopiat/ml. YMDD mutandi tekkerisk oli 63% versus 13% *cut-off* väärtusega 1000 koopiat/ml (uuringud NUCB3009 ja NUCB3018).

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei ole platseebokontrolliga uuringuid läbi viidud. Nendel patsientidel teostatud platseebokontrollita uuringute andmed, kus lamivudiini manustati enne maksatransplantatsiooni ja selle ajal, on näidanud efektiivset HBV DNA supressiooni ja ALAT normaliseerumist. Kui lamivudiinravi jätkati siirdamise järgselt, vähenes transplantaadi HBV reinfektsiooni oht, suurenes HBsAg kadumine ning elulemus ühe aasta möödudes oli 76...100%.

Nagu võib oodata samaaegse immuunsupressiooni tõttu, oli YMDD mutantse HBV tekkesagedus pärast 52 ravinädalat suurem (36...64%) maksatransplantatsiooni patsientidel kui immuunkompetentsetel kroonilise hepatiit B-ga patsientidel (14...32%).

Uuringu NUC20904 avatud gruppi kaasati 40 patsienti (HBeAg negatiivsed või HBeAg positiivsed), kellel oli dekompenbeeritud maksahaigus või maksasiirdamise järgne HBV retsidiiv ning YMDD mutant. Adefoviirdipivoksiili (10 mg üks kord ööpäevas) lisamine käimasolevale lamivudiinravile (100 mg) 52 nädala jooksul viis HBV DNA taseme keskmise languseni 4,6 log₁₀ koopiat/ml. Ühe raviaasta möödudes täheldati ka maksafunktsiooni paranemist. See viiruse supressiooni tase püsis (jätku-uuring NUC20917) kombineeritud ravi kasutamise ajal teisel raviaastal kuni 104. nädalani ja enamikel patsientidel esines maksafunktsiooni näitajate paranemine ning nad said ravist jätkuvalt kliinilist kasu.

Kaugelearenenud fibroosi või tsirroosi ja kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus

Platseebokontrolliga uuringus, kus osales 651 kliiniliselt kompenbeeritud kroonilise B-hepatiidi ja histoloogiliselt diagnoositud fibroosi või tsirroosiga patsienti, vähendas lamivudiinravi (keskmine kestus 32 kuud) oluliselt üldist haiguse progresseerumise sagedust (34/436, 7,8% lamivudiini *versus* 38/215, 17,7% platseebo puhul, p=0,001). Seda näitas nende patsientide arvu märkimisväärne langus, kellel oli kõrgenenud Child-Pugh' skoor (15/436, 3,4% *versus* 19/215, 8,8%, p=0,023) või tekkis hepatotsellulaarne kartsinoom (17/436, 3,9% *versus* 16/215, 7,4%, p=0,047). Üldine haiguse progresseerumise sagedus lamivudiini grupis oli suurem patsientidel, kellel oli määratav YMDD mutantne HBV DNA (23/209, 11%), kui nendel, kellel ei olnud YMDD mutantne HBV määratav (11/221, 5%). Samas oli haiguse progresseerumine YMDD patsientidel lamivudiini grupis väiksem kui haiguse progresseerumine platseebogrupis (vastavalt 23/209, 11% *versus* 38/214, 18%). HBeAg serokonversioon leidis kinnitust 47% (118/252) lamivudiiniga ravitud patsientidest ja 93% (320/345) lamivudiiniga ravitud patsientidest muutus uuringu jooksul HBV DNA negatiivseks (VERSANT [versioon 1], bDNA analüüs, LLOD <0,7 MEq/ml).

Laste ja noorukite ravikogemus

Lamivudiini on manustatud kompenbeeritud kroonilise hepatiit B-ga lastele ja noorukitele – platseebokontrolliga uuringus osales 286 patsienti vanuses 2...17 eluaastat. Need olid peamiselt lapsed kergekujulise B-hepatiidiga. 2...11-aastastel lastel kasutati annust 3 mg/kg üks kord päevas (kuni maksimaalselt 100 mg päevas) ning 12-aastastel ja vanematel annust 100 mg üks kord päevas. See annus vajab edasist uurimist. HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) erinevus ei olnud platseebo ja lamivudiini vahel statistiliselt oluline (vastavad väärtused 1 aasta pärast olid 13% (12/95) platseebo ja 22% (42/191) lamivudiini puhul; p=0,057). YMDD mutantse HBV esinemissagedus oli sarnane täiskasvanutega, jäädes vahemikku 19% 52 nädala möödudes kuni 45% patsientidel, kes said pidevat ravi 24 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ja suu kaudu manustamisel on biosaadavus täiskasvanutel 80...85%. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 1 tunni jooksul. Raviannuse 100 mg üks kord ööpäevas manustamisel on maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1,1...1,5 µg/ml ja minimaalne kontsentratsioon 0,015...0,020 µg/ml.

Koos toiduga manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon hiljem ja on kuni 47% väiksem. Samas kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) ei muutu, mistõttu võib lamivudiini manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Uuringud veenisiseselt manustatud lamivudiiniga on näidanud, et keskmine jaotusruumala on 1,3 l/kg. Terapeutilise annuse vahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ja madal seonduvus plasmavalkudega.

Väheste andmete põhjal leidub lamivudiini ka tserebrospinaalvedelikus (TSV). TSV ja plasma lamivudiini kontsentratsiooni suhe 2...4 tundi pärast suu kaudu manustamist on ligikaudu 0,12.

Biotransformatsioon

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatu kujul uriiniga. Kuna maksametabolismi osa on madal (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, ei ole tõenäoline koostoimete tekkimine teiste ravimitega.

Eritumine

Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on umbes 0,3 l/t/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Suurem osa lamivudiinist eritub muutumatu kujul uriiniga glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni (orgaanilise kation--transportsüsteemi) teel. Neerude kaudu eritub umbes 70% lamivudiinist.

Patsientide erigrupid

Uuringud neerufunktsiooni häiretega patsientidel on näidanud, et neerupuudulikkuse korral on lamivudiini eritumine häiritud. Annust tuleb vähendada juhul, kui kreatiini kliirens on alla 50 ml/min (vt 4.2).

Maksapuudulikkus ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat. Maksatransplantatsiooni patsientidelt saadud piiratud andmed näitavad, et maksapuudulikkus ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat, kui maksapuudulikkusega ei kaasne neerupuudulikkust.

Eakatel patsientidel ei ole vanusega seotud neerutalitluse muutustel kliiniliselt olulist mõju, välja arvatud patsiendid, kellel on kreatiini kliirens alla 50 ml/min (vt 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadega teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjustanud tõsisemaid organmuutusi. Suurima annuse kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja neerufunktsiooni näitajatele koos maksa kaalu vähenemisega. Kliiniliselt olulisteks toimeteks olid erütrotsüütide hulga vähenemine ja neutropeenid. Neid kõrvaltoimeid esines kliinilistes uuringutes harva.

Uuringutes bakteritega mutatsioone tekitavat toimet ei leitud, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid umbes 60...70 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Kuna *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, ei tohiks lamivudiin kujutada genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Reproduktsiooniuringutest loomadega ei ole ilmnunud teratogeenset toimet ega toimet isas- või emasloomade viljakusele. Lamivudiin põhjustab tiinetele küülikutele manustatuna embrüo varajast suremust kontsentratsioonide juures, mis on võrreldavad inimesel saavutatutega; seda ei ole aga täheldatud rottidel isegi väga kõrgete süsteemsete kontsentratsioonide puhul.

Pikaajalistes uuringutes rottide ja hiirtega lamivudiini kartsinogeenset toimet ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Naatriumglükolaattärklis
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid
Makrogool 400
Polüsorbaat 80
Sünteeiline kollane ja punane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis 28 või 84 kaetud tabletti polüvinüülkloriidiga lamineeritud kahekordsest fooliumist blisterites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. juuli 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix, 5 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 5 mg lamivudiini.

Teadavaolevat toimet omavad abiained:

Sahharoos 20% (4 g/20 ml)

Metüülparahüdrosübensoaat (E218) 1,5 mg/ml

Propüülparahüdrosübensoaat (E216) 0,18 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Läbipaistev, värvitu või helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zeffix on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutel, kellel esineb:

- kompenseeritud maksahaigus koos aktiivse viiruse replikatsiooninähtudega, püsivalt kõrgeenenud seerumialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja aktiivsele maksapõletikule ja/või fibroosile viitav histoloogiline leid. Lamivudiinravi alustamist tuleb kaaluda vaid juhul, kui kõrgema geneetilise resistentsusbarjääriga alternatiivse viirusevastase ravimi kasutamine ei ole võimalik või sobiv (vt lõik 5.1).
- dekompanseeritud maksahaigus, kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus lamivudiiniga (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zeffix'iga peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 100 mg üks kord ööpäevas.

Dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel peab lamivudiini alati kasutama kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus lamivudiiniga, et vähendada resistentsuse tekkeriski ning saavutada kiire viiruse supressioon.

Ravi kestus

Ravi optimaalne kestus on teadmata.

- HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) kinnitamist, et vähendada viroloogilise ravivastuse kadumise riski, või kuni HBsAg serokonversioonini või toime kadumiseni (vt lõik 4.4). Seerumi ALAT ja HBV DNA taset tuleb jälgida regulaarselt pärast ravi katkestamist, et avastada võimalik hiline viroloogilise ravivastuse kadumine.
- HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga (*pre-core* mutantse HBV-ga) ja ilma maksatsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt kuni HBs serokonversioonini või toime kadumiseni. Pikaajalise ravi puhul on soovitatav regulaarne hindamine kinnitamaks, et valitud ravi jätkamine on patsiendi jaoks sobiv.
- Dekompenseeritud maksahaiguse või maksatsirroosiga ja maksatransplantaadiga patsientidel ravi lõpetamist ei soovitata.(vt lõik 5.1).

Kui lamivudiinravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt kontrollida hepatiidi retsidiveerumise osas (vt lõik 4.4).

Kliiniline resistentsus

Patsientidel, kellel on kas HBeAg positiivne või HBeAg negatiivne krooniline B-hepatiit, võib YMDD (türosiin-metioniin-aspartaat-aspartaat) mutantse HBV teke viia ravivastuse vähenemiseni lamivudiini suhtes, mida näitab HBV DNA taseme ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes. Et vähendada resistentsuse tekkeriski lamivudiini monoterapiat saavatel patsientidel, tuleb kaaluda üleminekut alternatiivsele ravimile, millel ei ole ravijuhiste põhjal ristuvat resistentsust lamivudiiniga, või selle lisamist raviskeemi, kui HBV DNA tase seerumis on jätkuvalt määratav 24. ravinädalal või peale seda (vt lõik 5.1).

Patsientide ravimisel, kellel esineb kaasuv HIV-infektsioon ning kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiini või lamivudiini/zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega).

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral on lamivudiini plasmakontsentratsioon (AUC) suurenenud kliirensi aeglustumise tõttu. Seetõttu tuleb annust vähendada patsientidel, kelle kreatiini kliirens on alla 50 ml/min. Kui vajalikud annused on alla 100 mg, tuleb kasutada Zeffixi suukaudset lahust vastavalt alljärgnevale tabelile (vt tabel 1):

Tabel 1: Zeffix'i annustamine aeglustunud renaalse kliirensiga patsientidel.

Kreatiini kliirens ml/min	Suukaudse lahuse esimene annus	Säilitusannus üks kord ööpäevas
30...< 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15...< 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5...< 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Vahelduvat hemodialüüsi (≤ 4 tundi 2...3 korda nädalas) saavatel patsientidelt pärinevad andmed näitavad, et pärast annuse vähendamist vastavalt patsiendi kreatiini kliirensile ei ole edasine annuse kohandamine hemodialüüsi korral vajalik.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidel (sealhulgas need, kellel esineb lõppstaadiumis maksahaigus ja kes ootavad transplantaati) saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Nende andmete põhjal ei ole maksapuudulikkusega patsientidel annuse vähendamine vajalik, välja arvatud juhud, kui kaasneb neerupuudulikkus.

Eakad

Eakatel patsientidel, kellel esineb vananemisega kaasnev neerufunktsiooni langus, ei ole täheldatud selle kliiniliselt olulist mõju lamivudiini ekspositsioonile, välja arvatud patsientidel kreatiini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed

Zeffix'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zeffix'it võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal

Kroonilise B-hepatiidi spontaanset ägenemist esineb suhteliselt sageli ning seda iseloomustab seerumi ALAT aktiivsuse mööduv suurenemine. Pärast viirusevastase ravi alustamist võib mõnedel patsientidel seerumi ALAT aktiivsus suureneeda, kui HBV DNA tase seerumis langeb. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasnenud ALAT aktiivsuse tõusuga üldjuhul seerumi bilirubiinisalduse suurenemist või maksa dekompensatsiooni nähtusid.

Pikaajalise ravi käigus on tuvastatud HBV subpopulatsioone, mis on lamivudiini suhtes vähem tundlikud (YMDD mutantne HBV). Mõnedel patsientidel võib YMDD mutantse HBV teke põhjustada hepatiidi ägenemist, mida näitab eeskätt ALAT taseme tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel esineb YMDD mutantne HBV, tuleb kaaluda üleminekut alternatiivsele ravimile, millel ei ole ravijuhiste põhjal ristuvat resistentsust lamivudiiniga, või selle lisamist raviskeemi (vt lõik 5.1).

Ägenemine pärast ravi lõpetamist

Hepatiidi ägenemist on täheldatud B-hepatiidi ravi katkestanud patsientidel ning seda näitab tavaliselt seerumi ALAT aktiivsuse tõus ja HBV DNA uuesti ilmumine. Kontrollitud III faasi uuringutes, kus toimus aktiivse ravita järelkontroll, oli ravijärgse ALAT aktiivsuse tõusu (üle 3 korra algväärtusest) esinemissagedus suurem lamivudiiniga ravitud patsientidel (21%) platseebot saanud patsientidega võrreldes (8%). Kuid patsientide arv, kellel tekkis ravijärgne tõus koos bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane mõlemas ravirühmas (vt tabel 3 lõigus 5.1). Lamivudiiniga ravitud patsientidel tekkis enamik ravijärgseid ALAT aktiivsuse tõuse 8...12 nädala jooksul pärast ravi. Enamik juhtusid on olnud iselimitteeruvad, kuid täheldatud on ka mõningaid surmajuhtusid. Kui Zeffix-ravi ära jäetakse, tuleb patsiente regulaarselt uurida nii kliiniliselt kui maksafunktsiooni testide (ALAT ja bilirubiin) hindamise teel vähemalt nelja kuu vältel, edasi tuleb patsiente jälgida vastavalt kliinilistele näidustustele.

Ägenemine dekompeenseeritud maksatsirroosiga patsientidel

Transplantatsioonipatsientidel ning dekompeenseeritud maksatsirroosiga patsientidel on suurem risk aktiivseks viiruse replikatsiooniks. Langenud maksafunktsiooni tõttu võib nendel patsientidel hepatiidi reaktiveerumine lamivudiinravi lõpetamisel või ravi efektiivsuse puudumisel esile kutsuda raske ja isegi surmaga lõppeva dekompeensatsiooni. Nendel patsientidel tuleb jälgida B-hepatiidiga seotud kliinilisi, virooloogilisi ja seroloogilisi näitajaid, maksa- ja neerufunktsiooni ning viirusevastast toimet ravi ajal (vähemalt kord kuus) või kui ravi on mingil põhjusel katkestatud, siis vähemalt 6 kuud pärast ravi. Laboratoorsed näitajad, mida tuleb jälgida, on (minimaalselt) järgmised: seerumi ALAT, bilirubiin, albumiin, vereplasma urea- ja kreatiniinisaldus ning virooloogiline staatus: HBV antigeen/antikeha ja võimalusel seerumi HBV DNA kontsentratsioonid. Patsiente, kellel esinevad ravi ajal või pärast ravi maksapuudulikkuse sümptomid, tuleb uurida sagedamini.

Patsientidel, kellel tekivad ravijärgselt hepatiidi retsidiveerumise tunnused, ei ole saadud piisavalt andmeid lamivudiinravi taasalustamisest saadava kasu kohta.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on hematoloogilised muutused (aneemia, neutropeenia), metaboolsed häired (hüperlipaseemia). Kirjeldatud on mõningaid hilise tekkega neurooloogilisi häireid (lihastoonuse tõus, krambid, ebatavaline käitumine). Neurooloogilised häired võivad olla mööduvad või püsivad. Iga lapsele, kes puutub nukleosiidi või nukleotiidi analoogidega kokku üsasiseselt, tuleb teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud ning vastavate sümptomite esinemisel uurida neid põhjalikult võimaliku mitokondriaalse düsfunktsiooni suhtes.

Lapsed

Lamivudiini on manustatud kompeenseeritud kroonilise B-hepatiidiga lastele (2-aastased ja vanemad) ja noorukitele. Andmete vähesuse tõttu ei ole ravimi kasutamine nendel patsientidel praegu soovitatav (vt lõik 5.1).

Delta-hepatiit või C-hepatiit

Lamivudiini efektiivsus ei ole kindlaks tehtud patsientidel, kellel esineb B-hepatiidiga samaaegselt delta-hepatiit või C-hepatiit, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Immunosupressiivne ravi

Piiratud on andmed lamivudiini kasutamise kohta HBeAg negatiivsetel patsientidel (*pre-core* mutantse HBV korral) ning patsientidel, kes saavad samaaegset immuunsupressiivset ravi, sealhulgas vähivastast keemiaravi. Nendel patsientidel tuleb lamivudiini kasutada ettevaatlikult.

Jälgimine

Zeffix-ravi ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida. Seerumi ALAT aktiivsust ja HBV DNA taset tuleb kontrollida 3-kuuliste intervallide järel ning HBeAg positiivsetel patsientidel tuleb HBeAg taset hinnata iga 6 kuu tagant.

Kaasuv HIV-infektsioon

Patsientide puhul, kellel esineb samaaegne HIV-infektsioon ja kes saavad või kellel plaanitakse ravi lamivudiiniga või lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooniga, tuleb kinni pidada HIV-infektsiooni raviks määratud lamivudiini annusest (tavaliselt 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega). Samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidel, kes ei vaja retroviirusevastast ravi, on oht HIV mutatsiooniks, kui lamivudiini kasutatakse kroonilise hepatiit B korral monoteraapiana.

B-hepatiidi ülekanne

Piiratud hulgal andmeid on saadud B-hepatiidi viiruse emalt lootele ülekandumise kohta rasedatel naistel, kes saavad ravi lamivudiiniga. Järgida tuleb soovitusi laste vaksineerimiseks B-hepatiidi vastu.

Patsiente tuleb hoiatada, et lamivudiinravi ei vähenda hepatiit B viiruse ülekandumise riski teistele ning seetõttu tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Koostoimed teiste ravimitega

Zeffix'it ei tohi kasutada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimite või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis koos kladribiiniga (vt lõik 4.5).

Abiaine talumatus

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahhaaraasi/isomaltaasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Diabeetikuid tuleb teavitada sellest, et suukaudse lahuse 1 annus (100 mg = 20 ml) sisaldab 4 g sahharoosi.

Suukaudne lahus sisaldab propüül- ja metüülparahüdroksübensoati. Need ained võivad mõnel inimesel põhjustada allergilist reaktsiooni. See reaktsioon võib olla hilist tüüpi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna lamivudiin metaboliseerub maksas vähesel määral ja seonduvus plasmavalkudega on samuti vähene ning ravim eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul neerude kaudu, on koostoimed teiste ravimitega ebatõenäolised.

Lamivudiin eritub peamiselt aktiivse orgaanilise katioonsekretsiooni teel. Arvestada tuleb koostoimete võimalusega teiste samaaegselt manustatavate ravimitega, eriti kui nad erituvad samuti neerude kaudu orgaanilise katioontransportsüsteemi teel (nt trimetoprim). Osaliselt sel teel erituvad ravimid (nt ranitidiin ja tsimetidiin) ei anna lamivudiiniga koostoimeid.

Ravimid, mis erituvad peamiselt kas aktiivse orgaanilise anioontransportsüsteemi kaudu või glomerulaarfiltratsiooni teel, ei anna lamivudiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Trimetoprimi/sulfametoksasooli manustamisel annuses 160 mg/800 mg suurenes lamivudiini plasmakontsentratsioon umbes 40%. Lamivudiin ei mõjutanud trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Kui patsiendil ei esine neerupuudulikkust, ei ole annuse vähendamine vajalik.

Lamivudiini manustamisel koos zidovudiiniga täheldati viimase maksimaalse plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu (28%), üldine plasmakontsentratsioon (AUC) oluliselt ei muutunud. Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Lamivudiini ja alfa-interferooni koosmanustamisel puuduvad farmakokineetilised koostoimed. Lamivudiini manustamisel koos sagedamini kasutatavate immuunsuppressantidega (nt tsüklosporiin A) ei kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Nõuetele vastavaid koostoimete uuringuid teostatud ei ole.

Emtritsitabiin

Sarnasuste tõttu ei tohi Zeffix'it manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga. Lisaks ei tohi Zeffix'it manustada koos teiste lamivudiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Kladribiin

In vitro inhibeerib lamivudiin kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kooskasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lamivudiiniga teostatud loomkatsetes ilmnes suurenenud varane embrüonaalne suremus küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). On näidatud, et inimestel läbib lamivudiin platsentat.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregistrist inimeste kohta saadud andmed (enam kui 1000 esimesel trimestril ning enam kui 1000 teisel ja kolmandal trimestril ravimiga kokku puutunud raseda andmed) näitavad, et ravim ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Alla 1% nendest naistest on ravi saanud HBV tõttu, samal ajal kui enamik naisi sai HIV vastast ravi suuremate annustega ja koos teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega. Kliinilise vajaduse korral võib Zeffix'it raseduse ajal kasutada.

Patsientide puhul, kes saavad ravi lamivudiiniga ja seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Imetamine

Enam kui 200 HIV-vastast ravi saanud ema/lapse paari hindamise põhjal on HIV ravi saavate emade rinnapiimatoidul laste seerumis lamivudiini sisaldus väga madal (vähem kui 4% ravimi sisaldusest ema seerumis) ning see väheneb progresseeruvalt mittemääratava tasemeni, kui laps jõuab 24. elunädalani. Rinnapiimatoidul imikuni jõudva lamivudiini koguhulk on väga väike ning seetõttu on tõenäoline, et saavutatakse ravimi ekspositsioon, mis avaldab suboptimaalset viirusevastast toimet. Ema B-hepatiit ei ole rinnaga toitmise vastunäidustus, kui vastsündinu saab sünnijärgselt piisavat B-hepatiidi profülaktikat ning puuduvad tõendid selle kohta, et lamivudiini madal kontsentratsioon rinnapiimas põhjustab lapsel kõrvaltoimeid. Seetõttu võib rinnaga toitmist kaaluda imetavate emade puhul, kes saavad HBV-vastast ravi lamivudiiniga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Kui piisavale profülaktikale vaatamata leiab aset HBV ülekande, tuleb kaaluda rinnaga toitmise lõpetamist, et vähendada lamivudiini suhtes resistentsete mutantide teket lapsel.

Fertiilsus

Reproduktsiooniuringud loomadel ei ole näidanud toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et lamivudiinravi ajal on kirjeldatud halba enesetunnet ja väsimust. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja lamivudiini kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete ja laboratoorsete kõrvalekallete (välja arvatud ALAT ja kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, vt allpool) esinemissagedus oli sarnane platseebot ja lamivudiinravi saanud patsientidel. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid halb enesetunne ja väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus ja mandlipiirkonnas, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on esitatud ainult nende kõrvaltoimete puhul, mille põhjuslik seos lamivudiiniga loetakse vähemalt võimalikuks. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetele määratud esinemissageduse kateegooriad põhinevad peamiselt kliinilistest uuringutest saadud kogemusel, kus osales kokku 1171 kroonilise B-hepatiidiga patsienti, kes said lamivudiini annuses 100 mg.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Laktatsidoos
Immuunsüsteemi häired:	
Harv	Angioödeem
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	ALAT taseme tõus (vt lõik 4.4)
Ravi ajal ja pärast lamivudiini ärajätmist on kirjeldatud hepatiidi ägenemist, mis avaldub eeskätt ALAT taseme tõusuna seerumis. Enamik ägenemisi on taandunud iseenesest, kuid väga harva on täheldatud ka surmajuhtusid (vt lõik 4.4).	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, sügelus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Sage	Lihaskahjustused, sh lihavalu ja -krampid*
Teadmata	Rabdomüolüüs

* III faasi uuringutes ei olnud lamivudiinravi grupis täheldatud esinemissagedus suurem platseebogrupis täheldatust.

Lapsed

2...17 aasta vanustelt lastelt saadud piiratud andmete põhjal ei ole tuvastatud uusi ohutuslaseid leide võrreldes täiskasvanutega.

Muud patsientide erirühmad

HIV-infektsiooniga patsientidel on kirjeldatud pankreatiidi ja perifeerse neuropaatia (paresteesiad) esinemist. Kroonilise hepatiit B-ga patsientidel ei ole täheldatud erinevust nende kõrvaltoimete esinemissageduse osas platseebo- ja lamivudiinigrupi vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste kasutamine loomkatsetes ei avaldanud organitele toksilist toimet. Andmeid ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimesel on vähe. Surmajuhtumeid ei ole esinenud ja kõik patsiendid on paranenud. Mürgistusel puuduvad spetsiifilised sümptomid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning vajadusel rakendada toetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võiks üleannustamise korral rakendada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole senini uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiid- ja nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF05.

Lamivudiin on viirusevastane aine, mis on efektiivne hepatiit B viiruse vastu kõigi uuritud rakuliinide ja eksperimentaalselt nakatatud loomade puhul.

Lamivudiin metaboliseerub rakusiseselt (nii infitseeritud kui infitseerumata rakkudes) aktiivseks lamivudiinrifosfaadiks. Lamivudiinrifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg hepatotsüütides *in vitro* on 17...19 tundi. Lamivudiinrifosfaat on HBV polümeraasi substraat.

Viiruse DNA edasise moodustumise blokeerib lamivudiinrifosfaadi liitumine ahelaga ja sellele järgnev ahela katkestamine.

Lamivudiinrifosfaat ei sekku normaalsesse tsellulaarse deoksünukleotiidi metabolismi. Ta on imetajate DNA alfa- ja beetapolümeraasi nõrk inhibiitor. Lisaks sellele on lamivudiinrifosfaadil vähene toime imetajaraku DNA sisaldusele.

Lamivudiinil puudus märgatav toksiline toime ravimi võimaliku toime uuringutes mitokondrite struktuurile ning DNA sisaldusele ja funktsioonile. Tal on väga madal potentsiaal mitokondrite DNA sisalduse vähendamiseks, ta ei liitu püsivalt mitokondriaalse DNA-ga ega ole mitokondriaalse DNA gamma-polümeraasi inhibiitoriks.

Kliiniline kogemus

HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus
Kontrollitud uuringute põhjal pärssis 1-aastane lamivudiinravi oluliselt HBV DNA replikatsiooni (34...57% patsientidest jäi see allapoole määratavuse piiri – Abbott Genostics lahuse hübriidsatsiooni määramine, LLOD < 1.6pg/ml), normaliseeris ALAT taseme (40...72%), kutsus esile HBeAg serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBeAb kindlakstegemine koos HBV DNA kadumisega

[tavaline analüüs], 16...18% patsientidest), paranes ka histoloogiline pilt (38...52% patsientidest vähenes Knodelli histoloogilise aktiivsuse indeks [HAI] ≥ 2 punkti võrra) ning aeglustus fibroosi progresseerumine (3...17% patsientidest) ja progresseerumine tsirroosiks.

Lamivudiinravi jätkumine veel 2 aasta jooksul patsientidel, kes ei olnud saavutanud HBeAg serokonversiooni esialgsete 1-aastaste kontrollitud uuringute vältel, ilmnes sildfibroosi täiendav paranemine. Paranemine ilmnes 50% (41/82) YMDD mutantse HBV-ga ja 71% (40/56) ilma YMDD mutandita patsientidest. Sildfibroosi paranemine ilmnes 63% (19/30) ilma YMDD mutandita ja 50% (22/44) YMDD mutandiga patsientidest. Viiel protsendil (3/56) ilma YMDD mutandita patsientidest ja 13% (11/82) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest tekkis haiguse süvenemine ravieelse seisundiga võrreldes. Progresseerumine tsirroosiks ilmnes 6% (4/68) YMDD mutantse HBV-ga patsientidest, kuid mitte ühelgi ilma selle mutandita patsiendil.

Pikaajalise ravi Aasia uuringus (NUCB3018) oli HBeAg serokonversiooni ja ALAT normaliseerumise sagedus 5-aastase raviperioodi lõpuks vastavalt 48% (28/58) ja 47% (15/32). HBeAg serokonversiooni sagedus oli suurem kõrgeenenud ALAT aktiivsusega patsientidel; serokonversiooni saavutas 77% (20/26) patsientidest, kellel oli ravieelne ALAT aktiivsus üle 2 korra kõrgem normivahemiku ülepiirist. 5-aastase perioodi lõpuks oli kõigil patsientidel HBV DNA tase mittemääratav või madalam ravieelsest väärtusest.

Uuringu täiendavad tulemused on YMDD mutandi järgi koondatud tabelisse 2.

Tabel 2: Efektiivsuse tulemused 5-aastase perioodi lõpuks YMDD variandi järgi (Aasia uuring)

	Patsiendid, % (nr)	
	YMDD ¹	Mitte-YMDD ¹
<i>YMDD mutantne HBV</i>		
<u>HBeAg serokonversioon</u>		
- Kõik patsiendid	38 (15/40)	72 (13/18)
- Ravieelne ALAT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Ravieelne ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Mittemääratav HBV DNA</u>		
- Ravieelselt ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Nädal 260 ⁴		
negatiivne	8 (2/25)	0
positiivne < ravieelne tase	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivne > ravieelne tase	0	0
<u>ALAT normaliseerumine</u>		
- Ravieelselt normaalne	28 (11/40)	33 (6/18)
üle normi	73 (29/40)	67 (12/18)
- Nädal 260 normaalne	46 (13/28)	50 (2/4)
üle normi < ravieelne tase	21 (6/28)	0
üle normi > ravieelne tase	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 YMDD mutandiga patsientideks loeti need, kellel oli ≥5% YMDD mutantne HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul. Ilma YMDD mutandita patsientideks loeti need, kellel oli >95% *wild-type* HBV mistahes ajahetkel aastas 5-aastase perioodi jooksul.
- 2 Normivahemiku ülempiir
- 3 Abbott Genostics hübridisatsiooni analüüs (LLOD < 1,6 pg/ml)
- 4 Chiron Quantiplex test (LLOD 0,7 Meq/ml)

Histoloogilise uurimise jaoks olid olemas ka võrdlusandmed vastavalt YMDD staatusele, kuid need piirdusid ainult kuni kolme aastaga. YMDD mutantse HBV-ga patsientidest 46%-l (18/39) ilmnis nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 23%-l (9/39) suurenemine. Ilma mutandita patsientidest 74%-l (20/27) ilmnis nekrootilis-põletikulise aktiivsuse vähenemine ja 7%-l (2/27) suurenemine.

HBeAg serokonversiooni järgselt on seroloogiline ravivastus ja kliiniline remissioon üldjuhul püsivad pärast lamivudiinravi lõpetamist. Siiski võib pärast serokonversiooni saavutamist tekkida ravivastuse kadumine. Pikaajalises jätku-uuringus patsientidel, kes olid saavutanud serokonversiooni ja lõpetanud lamivudiini kasutamise, tekkis 39% isikutest hiline virooloogilise ravivastuse kadumine. Seetõttu tuleb HBeAg serokonversiooni järgselt patsiente regulaarselt kontrollida, et määrata kindlaks seroloogilise ja kliinilise ravivastuse püsimine. Patsientidel, kes ei saavuta püsivat seroloogilist ravivastust, tuleks kaaluda korduvat ravi lamivudiini või alternatiivse viirusevastase ravimiga, et taastada kliiniline kontroll HBV üle.

Patsientidel, keda jälgiti kuni 16 nädalat pärast ravi lõpetamist ühe aasta möödudes, täheldati ravijärgset ALAT sisalduse suurenemist sagedamini pärast lamivudiini kui platseebo kasutamist. Tabelis 3 on toodud ravijärgse ALAT sisalduse suurenemise võrdlus nädalatel 52 ja 68 patsientidel, kes lõpetasid lamivudiinravi 52. nädalal ning samades uuringutes osalenud patsientidel, kes said kogu raviperioodi jooksul platseebot. Patsientide osakaal, kellel tekkis ravijärgne ALAT aktiivsuse suurenemine seoses bilirubiinisalduse suurenemisega, oli väike ja sarnane nii lamivudiini kui platseebot saanud patsientidel.

Tabel 3. Ravijärgne ALAT sisalduse suurenemine kahes platseebokontrolliga uuringus täiskasvanutel aktiivse ravita jälgimisperioodil

Normist kõrvalekalduv väärtus	ALAT sisalduse tõusuga patsiendid/ leidudega patsiendid*	
	Lamivudiin	Platseebo
ALAT ≥ 2 x algväärtusest	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT ≥ 3 x algväärtusest [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT ≥ 2 x algväärtusest ja absoluutne ALT > 500 IU/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT ≥ 2 x algväärtusest; ja bilirubiin > 2 x normivahemiku ülempiirist ja ≥ 2 x algväärtusest	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

* Üks patsient võib olla esindatud ühes või enamas kategoorias.

[†] Võrreldav III astme toksilisusega vastavalt modifitseeritud WHO kriteeriumidele.

HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus

Esialgsed andmed näitavad, et lamivudiini efektiivsus on sarnane HBeAg negatiivse ja HBeAg positiivse kroonilise B-hepatiidiga patsientidel – 71% patsientidest oli HBV DNA pärsitud allapoole analüüsi määratavuse piiri. Ühe raviaasta möödudes oli ALAT normaliseerunud 67% ja HAI paranenud 38% patsientidest. Pärast lamivudiinravi lõpetamist taastus enamikel patsientidel (70%) viiruse replikatsioon. Andmed on saadud pikaajalise ravi uuringust (NUCAB3017), mis viidi läbi lamivudiiniga ravitud HBeAg negatiivsete patsientidega. Pärast kahe raviaasta möödumist selles uuringus oli ALAT aktiivsus normaliseerunud ja HBV DNA mittemääratav vastavalt 43% (30/69) ja 47% (32/68) patsientidest ning nekrootilis-põletikuline skoor paranenud 37% (18/49) patsientidest. Ilma YMDD mutantse HBV-ta patsientide seas ilmnes 64%-l (14/22) nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 5%-l (1/22) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes. YMDD mutandiga patsientidest 15%-l (4/26) ilmnes nekrootilis-põletikulise skoori paranemine ja 31%-l (8/26) halvenemine ravieelse tasemega võrreldes. Kummagi grupi patsientidel ei ilmnenud progresseerumist tsirroosiks.

YMDD mutantse HBV-ga ja vähenenud kliinilise ravivastusega patsientide ravikogemus

Lamivudiin-monoteraapia viib YMDD mutantse HBV selektsioonini ligikaudu 24% patsientidest ühe raviaasta möödudes, suurenedes 69%-ni pärast 5 raviaastat. YMDD mutantse HBV teke on seotud ravivastuse vähenemisega mõnedel patsientidel, mida näitab HBV DNA taseme tõus ja ALAT aktiivsuse suurenemine eelnevalt raviga saavutatud väärtustega võrreldes, hepatiidinähtude progresseerumine ja/või maksa nekrootilis-põletikuliste leidude halvenemine. Teades YMDD mutantse HBV tekkeriski, ei sobi lamivudiini monoteraapia kasutamiseks säilitusravina patsientidel, kellel on HBV DNA tase seerumis määratav 24. ravinädalal või pärast seda (vt lõik 4.4).

Topeltpimeuuringus kroonilise B-hepatiidiga patsientidel, kellel oli YMDD mutantne HBV ja kompenseeritud maksahaigus (NUC20904) ning vähenenud viroloogiline ja biokeemiline ravivastus lamivudiinile (n=95), viis adefoviirdipivoksiili (10 mg üks kord ööpäevas) lisamine käimasolevale lamivudiinravile (100 mg) 52 nädala jooksul HBV DNA taseme keskmise languseni 4,6 log₁₀ koopiat/ml võrreldes HBV DNA taseme keskmise tõusuga 0,3 log₁₀ koopiat/ml patsientidel, kes said lamivudiin-monoteraapiat. ALAT aktiivsus normaliseerus 31% (14/45) kombineeritud ravi saanud patsientidest ja 6% (3/47) ainult lamivudiini saanud patsientidest. Viiruse supressioon püsis (jätku-uuring NUC20917) kombineeritud ravi kasutamise ajal teisel raviaastal kuni 104. nädalani patsientidel, kellel esines viroloogilise ja biokeemilise ravivastuse jätkuv paranemine.

Retrospektiivses uuringus, mille eesmärk oli kindlaks määrata HBV DNA läbimurdega seotud tegurid, said 159 Aasia päritolu HBeAg-positiivset patsienti ravi lamivudiiniga ning neid jälgiti keskmiselt peaaegu 30 kuu jooksul. Nendel, kelle HBV DNA tase oli üle 200 koopiat/ml lamivudiinravi 6. kuul (24 nädalat), oli 60% võimalus YMDD mutandi tekkeks võrreldes 8%-ga nendel, kelle HBV DNA tase oli lamivudiinravi 24. nädalal alla 200 koopiat/ml. YMDD mutandi tekkerisk oli 63% versus 13% *cut-off* väärtusega 1000 koopiat/ml (uuringud NUCB3009 ja NUCB3018).

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei ole platseebokontrolliga uuringuid läbi viidud. Nendel patsientidel teostatud platseebokontrollita uuringute andmed, kus lamivudiini manustati enne maksatransplantatsiooni ja selle ajal, on näidanud efektiivset HBV DNA supressiooni ja ALAT normaliseerumist. Kui lamivudiinravi jätkati siirdamise järgselt, vähenes transplantaadi HBV reinfektsiooni oht, suurenes HBsAg kadumine ning elulemus ühe aasta möödudes oli 76...100%.

Nagu võib oodata samaaegse immuunsupressiooni tõttu, oli YMDD mutantse HBV tekkesagedus pärast 52 ravinädalat suurem (36...64%) maksatransplantatsiooni patsientidel kui immuunkompetentsetel kroonilise hepatiit B-ga patsientidel (14...32%).

Uuringu NUC20904 avatud gruppi kaasati 40 patsienti (HBeAg negatiivsed või HBeAg positiivsed), kellel oli dekompenseeritud maksahaigus või maksasiirdamise järgne HBV retsidiiv ning YMDD mutant. Adefoviirdipivoksiili (10 mg üks kord ööpäevas) lisamine käimasolevale lamivudiinravile (100 mg) 52 nädala jooksul viis HBV DNA taseme keskmise languseni 4,6 log₁₀ koopiat/ml. Ühe raviaasta möödudes täheldati ka maksafunktsiooni paranemist. See viiruse supressiooni tase püsis (jätku-uuring NUC20917) kombineeritud ravi kasutamise ajal teisel raviaastal kuni 104. nädalani ja enamikel patsientidel esines maksafunktsiooni näitajate paranemine ning nad said ravist jätkuvalt kliinilist kasu.

Kaugelearenenud fibroosi või tsirroosi ja kroonilise B-hepatiidiga patsientide ravikogemus

Platseebokontrolliga uuringus, kus osales 651 kliiniliselt kompenseeritud kroonilise B-hepatiidi ja histoloogiliselt diagnoositud fibroosi või tsirroosiga patsienti, vähendas lamivudiinravi (keskmine kestus 32 kuud) oluliselt üldist haiguse progresseerumise sagedust (34/436, 7,8% lamivudiini *versus* 38/215, 17,7% platseebo puhul, p=0,001). Seda näitas nende patsientide arvu märkimisväärne langus, kellel oli kõrgenenud Child-Pugh' skoor (15/436, 3,4% *versus* 19/215, 8,8%, p=0,023) või tekkis hepatotsellulaarne kartsinoom (17/436, 3,9% *versus* 16/215, 7,4%, p=0,047). Üldine haiguse progresseerumise sagedus lamivudiini grupis oli suurem patsientidel, kellel oli määratav YMDD mutantne HBV DNA (23/209, 11%), kui nendel, kellel ei olnud YMDD mutantne HBV määratav (11/221, 5%). Samas oli haiguse progresseerumine YMDD patsientidel lamivudiini grupis väiksem kui haiguse progresseerumine platseebogrupis (vastavalt 23/209, 11% *versus* 38/214, 18%). HBeAg serokonversioon leidis kinnitust 47% (118/252) lamivudiiniga ravitud patsientidest ja 93% (320/345) lamivudiiniga ravitud patsientidest muutus uuringu jooksul HBV DNA negatiivseks (VERSANT [versioon 1], bDNA analüüs, LLOD <0,7 MEq/ml).

Laste ja noorukite ravikogemus

Lamivudiini on manustatud kompenseeritud kroonilise hepatiit B-ga lastele ja noorukitele – platseebokontrolliga uuringus osales 286 patsienti vanuses 2...17 eluaastat. Need olid peamiselt lapsed kergekujulise B-hepatiidiga. 2...11-aastastel lastel kasutati annust 3 mg/kg üks kord päevas (kuni maksimaalselt 100 mg päevas) ning 12-aastastel ja vanematel annust 100 mg üks kord päevas. See annus vajab edasist uurimist. HBeAg serokonversiooni (HBeAg ja HBV DNA kadumine koos HBeAb kindlakstegemisega) erinevus ei olnud platseebo ja lamivudiini vahel statistiliselt oluline (vastavad väärtused 1 aasta pärast olid 13% (12/95) platseebo ja 22% (42/191) lamivudiini puhul; p=0,057). YMDD mutantse HBV esinemissagedus oli sarnane täiskasvanutega, jäädes vahemikku 19% 52 nädala möödudes kuni 45% patsientidel, kes said pidevat ravi 24 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ja suu kaudu manustamisel on biosaadavus täiskasvanutel 80...85%. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 1 tunni jooksul. Raviannuse 100 mg üks kord ööpäevas manustamisel on maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1,1...1,5 µg/ml ja minimaalne kontsentratsioon 0,015...0,020 µg/ml.

Koos toiduga manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon hiljem ja on kuni 47% väiksem. Samas kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) ei muutu, mistõttu võib lamivudiini manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Uuringud veenisiseselt manustatud lamivudiiniga on näidanud, et keskmine jaotusruumala on 1,3 l/kg. Terapeutilise annuse vahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ja madal seonduvus plasmavalkudega.

Väheste andmete põhjal leidub lamivudiini ka tserebrospinaalvedelikus (TSV). TSV ja plasma lamivudiini kontsentratsiooni suhe 2...4 tundi pärast suu kaudu manustamist on ligikaudu 0,12.

Biotransformatsioon

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatu kujul uriiniga. Kuna maksametabolismi osa on madal (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, ei ole tõenäoline koostoimete tekkimine teiste ravimitega.

Eritumine

Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on umbes 0,3 l/t/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Suurem osa lamivudiinist eritub muutumatu kujul uriiniga glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni (orgaanilise kation--transportsüsteemi) teel. Neerude kaudu eritub umbes 70% lamivudiinist.

Patsientide erigrupid

Uuringud neerufunktsiooni häiretega patsientidel on näidanud, et neerupuudulikkuse korral on lamivudiini eritumine häiritud. Annust tuleb vähendada juhul, kui kreatiini kliirens on alla 50 ml/min (vt 4.2).

Maksapuudulikkus ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat. Maksatransplantatsiooni patsientidelt saadud piiratud andmed näitavad, et maksapuudulikkus ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat, kui maksapuudulikkusega ei kaasne neerupuudulikkust.

Eakatel patsientidel ei ole vanusega seotud neerutalitluse muutustel kliiniliselt olulist mõju, välja arvatud patsiendid, kellel on kreatiini kliirens alla 50 ml/min (vt 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadega teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjustanud tõsisemaid organmuutusi. Suurima annuse kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja neerufunktsiooni näitajatele koos maksa kaalu vähenemisega. Kliiniliselt olulisteks toimeteks olid erütrotsüütide hulga vähenemine ja neutropeenid. Neid kõrvaltoimeid esines kliinilistes uuringutes harva.

Uuringutes bakteritega mutatsioone tekitavat toimet ei leitud, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid umbes 60...70 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Kuna *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, ei tohiks lamivudiin kujutada genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Reproduktsiooniuringutest loomadega ei ole ilmnenu teratogeenset toimet ega toimet isas- või emasloomade viljakusele. Lamivudiin põhjustab tiinetele küülikutele manustatuna embrüo varajast suremust kontsentratsioonide juures, mis on võrreldavad inimesel saavutatutega; seda ei ole aga täheldatud rottidel isegi väga kõrgete süsteemsete kontsentratsioonide puhul.

Pikaajalistes uuringutes rottide ja hiirtega lamivudiini kartsinogeenset toimet ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos (20%)
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)
Sidrunhape (veevaba)
Propüleenglükool
Naatriumsitraat
Kunstlik maasika maitseisand
Kunstlik banaani maitseisand
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 1 kuu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 240 ml suukaudset lahust valges suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga. Pakendisse kuuluvad ka polüetüleenist aplikaatori adapter ja 10 ml suukaudne aplikaator, mis koosneb polüpropüleenisilindrist (ml gradeeringuga) ja polüetüleenkolvist.

Suukaudse aplikaatoriga on kaasas suukaudse lahuse määratud annuse täpseks mõõtmiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/114/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. juuli 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Ühendkuningriik

või

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poola

Suukaudne lahus:

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TABLETTIDE VÄLISPAKEND: 28 tabletiga karp, 84 tabletiga karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 100 mg lamivudiini

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kaetud tabletti
84 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zeffix 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

28 tabletiga karp, 84 tabletiga karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix 100 mg tabletid
Lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Glaxo Group Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE LAHUSE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix 5 mg/ml suukaudne lahus
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 5 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

Sisaldab muuhulgas:
suhkrut (sahharoosi), säilitusaineid: metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga pudel sisaldab 240 ml suukaudset lahust
Pakendis on suukaudne aplikaator.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutada ära 1 kuu jooksul pärast esmakordset avamist

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/114/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zeffix 5 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE LAHUSE PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeffix 5 mg/ml suukaudne lahus
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 5 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

Sisaldab muuhulgas:
suhkrut (sahharoosi) ja säilitusaineid: metüülparahüdrosübensoati (E218) ja propüülparahüdrosübensoati (E216)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga pudel sisaldab 240 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutada ära 1 kuu jooksul pärast esmakordset avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/114/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zeffix 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid lamivudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Zeffix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zeffix'i kasutamist
3. Kuidas Zeffix'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zeffix'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zeffix ja milleks seda kasutatakse

Zeffix'is sisalduv toimeaine on lamivudiin.

Zeffix'it kasutatakse pikaajalise (kroonilise) B-hepatiidi infektsiooni raviks täiskasvanutel.

Zeffix on viirustevastane ravim, mis surub alla hepatiit B viiruse ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Hepatiit B on viirus, mis nakatab maksa, põhjustab pikaajalist (kroonilist) infektsiooni ja võib viia maksakahjustuseni. Zeffix'it võib kasutada patsientidel, kelle maks on kahjustatud, kuid selle normaalne talitlus on säilinud (kompenseeritud maksahaigus), ning kombinatsioonis teiste ravimitega inimestel, kelle maks on kahjustatud ja selle normaalne talitlus ei ole säilinud (dekompenseeritud maksahaigus).

Ravi Zeffix'iga võib vähendada hepatiit B viiruse hulka organismis. See peaks viima maksakahjustuse vähenemise ja maksatalitluse paranemiseni. Kõik ei reageeri Zeffix-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust ja teeb selleks regulaarselt vereanalüüse.

2. Mida on vaja teada enne Zeffix'i kasutamist

Ärge kasutage Zeffix'it:

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (*loetletud lõigus 6*) suhtes **allergiline**.
- Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel inimestel, kes võtavad Zeffix'it või muid sarnaseid ravimeid, on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema teadlik lisariskidest:

- kui teil on kunagi olnud muud tüüpi **maksahaigus**, näiteks hepatiit C
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui olete naine).

→ **Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga**. Te võite ravimi võtmise ajal vajada täiendavat kontrolli, sealhulgas vereanalüüse. Lisateave riskide kohta **vt lõik 4**.

Ärge lõpetage Zeffix'i võtmist ilma arsti soovituseta, kuna sellisel juhul on oht hepatiidi ägenemiseks. Kui te lõpetate Zeffix'i võtmise, jälgib arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele. Lisateave Zeffix'i võtmise kohta vt lõik 3.

Kaitske teisi inimesi

Hepatiit B nakkus levib seksuaalkontakti kaudu nakatunud isikuga või nakatunud verega (näiteks süstenõelte jagamisel). Zeffix ei hoi ära hepatiit B nakkuse ülekannet teistele inimestele. Teiste inimeste kaitsmiseks hepatiit B-ga nakatumise eest:

- **Kasutage kondoomi**, kui olete oraalset või vaginaalset vahekorras.
- **Vältige teiste kokkupuudet oma verega** – näiteks ärge jagage teistega nõelu.

Muud ravimid ja Zeffix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid ravimeid või teisi ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate Zeffix'i võtmise ajal mõne uue ravimi võtmist.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Zeffix'iga:

- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks (mõnikord nimetatakse AIDSi viiruseks),
 - emtritsitabiin, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi nakkuse** raviks),
 - kladribiin, mida kasutatakse **karvrakulise leukeemia** raviks.
- Kui teid ravitakse mõne nimetatud ravimiga, **teavitage sellest oma arsti**.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Rääkige oma arstiga** Zeffix'i raseduse ajal kasutamisega seotud riskidest ja kasust.

Ärge lõpetage ravi ilma arsti korralduseta.

Imetamine

Zeffix võib erituda rinnapiima. Kui toidate last rinnaga või kaalute rinnaga toitmist:

→ Enne Zeffix'i võtmist **pidage nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zeffix võib põhjustada väsimust, mis võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

3. Kuidas Zeffix'it kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Olge regulaarselt kontaktis oma arstiga

Zeffix aitab B-hepatiidi nakkust kontrolli all hoida. Et nakkus oleks kontrolli all ja haigus ei süveneks, peate ravimit võtma iga päev.

→ **Olge kontaktis oma arstiga ning ärge lõpetage Zeffix'i võtmist** ilma arsti soovituseta.

Kui palju ravimit võtta

Zeffix'i tavaline annus on üks tablett (100 mg lamivudiini) üks kord päevas.

Neeruprobleemide korral võib arst määrata väiksema annuse. Inimeste jaoks, kes vajavad tavalisest väiksemat annust või kes ei saa tablette võtta, on saadaval Zeffix'i suukaudne lahus.

→ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Kui te juba kasutate mõnda teist lamivudiini sisaldavat ravimit HIV-nakkuse raviks, jätkab arst teie ravimist suurema annusega (tavaliselt 150 mg kaks korda päevas), sest Zeffix'is sisalduv lamivudiini annus (100 mg) ei ole HIV-nakkuse raviks piisav. Kui teil on plaanis muuta HIV ravi, arutage seda muutust kõigepealt oma arstiga.

Neelake tablett tervelt koos väheste veega. Zeffix'it võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga.

Kui te võtate Zeffix'it rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Zeffix'it, ei teki tõenäoliselt tõsiseid probleeme. Kui te võtate kogemata liiga palju ravimit, kontakteeruge edasiste nõuannete saamiseks oma arsti või apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Zeffix'it võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake ravi nagu varem. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Zeffix'i võtmist

Zeffix'i võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Esineb hepatiidi süvenemise oht (*vt lõik 2*). Kui te lõpetate Zeffix'i võtmise, jälgib arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Zeffix'i kliinilistes uuringutes sageli kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, maksa- ja lihasesensüümide aktiivsuse suurenemine (*vt allpool*).

Allergiline reaktsioon

Seda esineb harva (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000st). Nähtudeks on:

- silmalaugude, nää või huulte turse
- neelamis- või hingamisraskus

➔ Nende sümptomite tekkimisel **kontakteeruge otsekohe arstiga. Lõpetage Zeffix'i võtmine.**

Kõrvaltoimed, mis arvatakse olevat Zeffix'ist tingitud

Väga sage kõrvaltoime (võib tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **kümnest**), mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- mõnede maksaensüümide (*transaminaaside*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla maksapõletiku või –kahjustuse nähuks.

Sage kõrvaltoime (võib tekkida **kuni ühel** inimesel **kümnest**) on:

- lihaskrambid ja –valud
- nahalööve või nõgestõbi kõikjal kehal

Sage kõrvaltoime, mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- lihastes toodetava ensüümi (*kreatiinfosfokinaasi*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla koekahjustuse nähuks.

Väga harv kõrvaltoime (võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest) on:

- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres).

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on tekkinud väga väikesel arvul inimestel, kuid nende täpne esinemissagedus on teadmata

- lihaskoe lagunemine
- maksahaiguse süvenemine pärast Zeffix'i ärajätmist või ravi ajal, kui B-hepatiidi viirus muutub Zeffix'i suhtes resistentseks. See võib mõnel inimesel lõppeda surmaga

Kõrvaltoime, mis võib ilmneda vereanalüüsidest, on:

- vere hüübimiseks vajalike vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime

→ **Pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zeffix'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zeffix sisaldab

Toimeaine on lamivudiin. Üks kaetud tablett sisaldab 100 mg lamivudiini.

Abiained on mikrokristalne tselluloos, naatriumglükolaattärklis, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool 400, polüsorbaat 80, sünteetiline kollane ja punane raudoksiid.

Kuidas Zeffix välja näeb ja pakendi sisu

Zeffix kaetud tabletid on 28 või 84 tableti kaupa blister- ehk ribapakendites. Tabletid on võikompveki värvi, kapslikujulised, kaksikkumerad ja nende ühele küljele on pressitud "GX CG5".

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

Tootja

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Ühendkuningriik

Müügiloa hoidja

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Ühendkuningriik

või

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксосмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

diam@gsk.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

FI.PT@gsk.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zeffix 5 mg/ml suukaudne lahus lamivudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Zeffix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zeffix'i kasutamist
3. Kuidas Zeffix'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zeffix'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zeffix ja milleks seda kasutatakse

Zeffix'is sisalduv toimeaine on lamivudiin.

Zeffix'it kasutatakse pikaajalise (kroonilise) B-hepatiidi infektsiooni raviks täiskasvanutel.

Zeffix on viirustevastane ravim, mis surub alla hepatiit B viiruse ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Hepatiit B on viirus, mis nakatab maksa, põhjustab pikaajalist (kroonilist) infektsiooni ja võib viia maksakahjustuseni. Zeffix'it võib kasutada patsientidel, kelle maks on kahjustatud, kuid selle normaalne talitlus on säilinud (kompenseeritud maksahaigus), ning kombinatsioonis teiste ravimitega inimestel, kelle maks on kahjustatud ja selle normaalne talitlus ei ole säilinud (dekompenseeritud maksahaigus).

Ravi Zeffix'iga võib vähendada hepatiit B viiruse hulka organismis. See peaks viima maksakahjustuse vähenemise ja maksatalitluse paranemiseni. Kõik ei reageeri Zeffix-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust ja teeb selleks regulaarselt vereanalüüse.

2. Mida on vaja teada enne Zeffix'i kasutamist

Ärge kasutage Zeffix'it:

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (*loetletud lõigus 6*) suhtes allergiline.

→ Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel inimestel, kes võtavad Zeffix'it või muid sarnaseid ravimeid, on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema teadlik lisariskidest:

- kui teil on kunagi olnud muud tüüpi **maksahaigus**, näiteks hepatiit C
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui olete naine).

→ **Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga**. Te võite ravimi võtmise ajal vajada täiendavat kontrolli, sealhulgas vereanalüüse. Lisateave riskide kohta **vt lõik 4**.

Ärge lõpetage Zeffix'i võtmist ilma arsti soovituseta, kuna sellisel juhul on oht hepatiidi ägenemiseks. Kui te lõpetate Zeffix'i võtmise, jälgib arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele. Lisateave Zeffix'i võtmise kohta vt lõik 3.

Kaitske teisi inimesi

Hepatiit B nakkus levib seksuaalkontakti kaudu nakatunud isikuga või nakatunud verega (näiteks süstenõelte jagamisel). Zeffix ei hoiä ära hepatiit B nakkuse ülekannet teistele inimestele. Teiste inimeste kaitsmiseks hepatiit B-ga nakatumise eest:

- **Kasutage kondoomi**, kui olete oraalset või vaginaalset vahekorras.
- **Vältige teiste kokkupuudet oma verega** – näiteks ärge jagage teistega nõelu.

Muud ravimid ja Zeffix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid ravimeid või teisi ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate Zeffix'i võtmise ajal mõne uue ravimi võtmist.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Zeffix'iga:

- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks (mõnikord nimetatakse AIDSi viiruseks),
 - emtritsitabiin, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi nakkuse** raviks),
 - kladribiin, mida kasutatakse **karvrakulise leukeemia** raviks.
- Kui teid ravitakse mõne nimetatud ravimiga, **teavitage sellest oma arsti**.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Rääkige oma arstiga** Zeffix'i raseduse ajal kasutamisega seotud riskidest ja kasust.

Ärge lõpetage ravi ilma arsti korralduseta.

Imetamine

Zeffix võib erituda rinnapiima. Kui toidate last rinnaga või kaalute rinnaga toitmist:

→ Enne Zeffix'i võtmist **pidage nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zeffix võib põhjustada väsimust, mis võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

Zeffix sisaldab suhkrut ja säilitusaineid

Kui olete diabeetik, siis teadke, et üks annus (100 mg = 20 ml) sisaldab 4 g sahharoosi.

Zeffix sisaldab sahharoosi. Kui arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne Zeffix'i võtmist nõu oma arstiga. Sahharoos võib olla kahjulik hammastele.

Zeffix sisaldab ka säilitusaineid (*parahüdroksiübensoaate*), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi).

3. Kuidas Zeffix'it kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Olge regulaarselt kontaktis oma arstiga

Zeffix aitab B-hepatiidi nakkust kontrolli all hoida. Et nakkus oleks kontrolli all ja haigus ei süveneks, peate ravimit võtma iga päev.

➔ **Olge kontaktis oma arstiga ning ärge lõpetage Zeffix'i võtmist** ilma arsti soovituseta.

Kui palju ravimit võtta

Zeffix'i tavaline annus on 20 ml (100 mg lamivudiini) **üks kord päevas**.

Neeruprobleemide korral võib arst määrata väiksema annuse.

➔ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Kui te juba kasutate mõnda teist lamivudiini sisaldavat ravimit HIV-nakkuse raviks, jätkab arst teie ravimist suurema annusega (tavaliselt 150 mg kaks korda päevas), sest Zeffix'is sisalduv lamivudiini annus (100 mg) ei ole HIV-nakkuse raviks piisav. Kui teil on plaanis muuta HIV ravi, arutage seda muutust kõigepealt oma arstiga.

Zeffix'it võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga.

Ravimi annuse mõõtmine ja manustamine – vt joonis ja juhised pärast käesoleva infolehe lõiku 6.

Kui te võtate Zeffix'it rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Zeffix'it, ei teki tõenäoliselt tõsiseid probleeme. Kui te võtate kogemata liiga palju ravimit, kontakteeruge edasiste nõuannete saamiseks oma arsti või apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Zeffix'it võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake ravi nagu varem. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Zeffix'i võtmist

Zeffix'i võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Esineb hepatiidi süvenemise oht (vt lõik 2). Kui te lõpetate Zeffix'i võtmise, jälgib arst teid vähemalt nelja kuu jooksul, et avastada võimalikud probleemid. See tähendab vereproovide võtmist maksaensüümide aktiivsuse tõusu määramiseks, mis võib viidata maksakahjustusele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Zeffix'i kliinilistes uuringutes sageli kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid väsimus, hingamisteede infektsioonid, ebamugavustunne kurgus, peavalu, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, maksa- ja lihasensüümide aktiivsuse suurenemine (vt allpool).

Allergiline reaktsioon

Seda esineb harva (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000st). Nähtudeks on:

- silmalaugude, nääri või huulte turse
- neelamis- või hingamisraskus

➔ Nende sümptomite tekkimisel **kontakteeruge otsekohe arstiga. Lõpetage Zeffix'i võtmine.**

Kõrvaltoimed, mis arvatakse olevat Zeffix'ist tingitud

Väga sage kõrvaltoime (võib tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **kümnest**), mis võib ilmneda vereanalüüsides, on:

- mõnede maksaensüümide (*transaminaaside*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla maksapõletiku või –kahjustuse nähuks.

Sage kõrvaltoime (võib tekkida **kuni ühel** inimesel **kümnest**) on:

- lihaskrambid ja –valud
- nahalööve või nõgestõbi kõikjal kehal

Sage kõrvaltoime, mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- lihastes toodetava ensüümi (*kreatinfosfokinaasi*) aktiivsuse suurenemine, mis võib olla koekahjustuse nähuks.

Väga harv kõrvaltoime (võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest) on:

- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres).

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on tekkinud väga väikesel arvul inimestel, kuid nende täpne esinemissagedus on teadmata

- lihaskoe lagunemine

maksahaiguse süvenemine pärast Zeffix'i ärajätmist või ravi ajal, kui B-hepatiidi viirus muutub Zeffix'i suhtes resistentseks. See võib mõnel inimesel lõppeda surmaga

Kõrvaltoime, mis võib ilmned vereanalüüsides, on:

- vere hüübimiseks vajalike vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime

→ **Pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V](#) lisan, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zeffix'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Kasutada ära 1 kuu jooksul pärast esmakordset avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zeffix sisaldab

Toimeaine on lamivudiin. Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 5 mg lamivudiini.

Abiained on sahharoos, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), sidrunhape, propüleenglükool, naatriumtsitraat, kunstlik maasika maitselisand, kunstlik banaani maitselisand, puhastatud vesi.

Kuidas Zeffix välja näeb ja pakendi sisu

Zeffix suukaudne lahus on valges polüetüleenpudelis, millel on lastekindel kork, ning pudel on karbis. Lahus on läbipaistev ja värvitu või helekollane ning maasika-/banaanimaitseline. Pudel sisaldab 240 ml lamivudiini lahust (5 mg/ml). Pakendis on ka ml jaotusega suukaudne aplikaator ja aplikaatori adapter, mis tuleb enne kasutamist kinnitada pudeli külge.

Tootja

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

või

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

Müügiloa hoidja

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

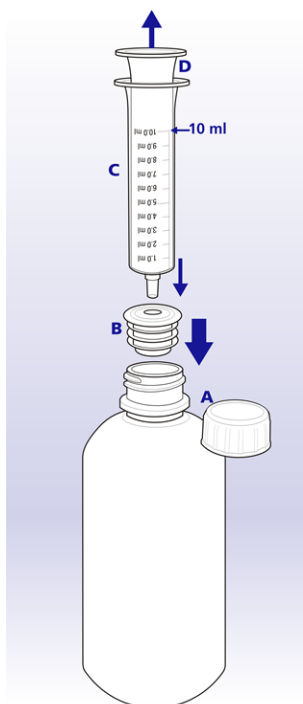
United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Annuse mõõtmine ja ravimi manustamine



Annuse täpseks mõõtmiseks kasutage pakendis olevat suukaudset aplikaatorit (vt ka lõik 3). Täis aplikaator sisaldab **10 ml lahust**.

- 1 Eemaldage lastekindel pudeli kork (A).** Hoidke see alles.
- 2 Hoidke pudelist kinni. Suruge adapter (B) kindlalt pudeli kaela sisse, nii kaugemale kui võimalik.**
- 3 Pange aplikaator (C) kindlalt adapterisse.**
- 4 Pöörake pudel tagurpidi.**
- 5 Tõmmake aplikaatori kolbi (D) väljapoole senikaua, kui esimene osa täisannusest on aplikaatoris.**
- 6 Pöörake pudel õiget pidi. Eemaldage aplikaator adapterist.**
- 7 Viige aplikaator suhu, suunates aplikaatori otsa vastu põse sisepinda. Vajutage kolb aeglaselt lõpuni, et oleks aega neelata. Tugev pritsimine vastu neelu tagaseina võib põhjustada läkastamist.**
- 8 Korrake punkte 3-7, kuni olete manustanud kogu annuse. Näiteks kui teie annus on 20 ml, peate manustama kaks aplikaatoritait ravimit.**
- 9 Eemaldage aplikaator pudeli küljest ja peske veega korralikult puhtaks. Enne uuesti kasutamist laske sellel täielikult kuivada. Jätke adapter pudeli kaela sisse.**
- 10 Sulgege pudeli kork tihedalt.**