

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeffix 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин (lamivudine)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлокафява на цвят, филмирана таблетка с формата на капсула, двойноизпъкнала, с приблизителни размери 11 mm x 5 mm и с гравирани надпис "GX CG5" върху едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zeffix е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с:

- компенсирано чернодробно заболяване с данни за активна вирусна репликация, постоянно повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) в серума и хистологични данни за активно възпаление на чернодробния паренхим и/или фиброза. Започване на терапия с ламивудин трябва да се обсъжда само в случаите, при които няма или не е подходящо използването на алтернативно антивирусно средство с по-висока генетична бариера към резистентност (вж. точка 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин (вж. точка 4.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zeffix трябва да се започва от лекар с опит в терапията на хроничен хепатит В.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза на Zeffix е 100 mg веднъж дневно.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване ламивудин винаги трябва да се използва в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин, за да се намали риска от резистентност и да се постигне бърза вирусна супресия.

##### *Продължителност на терапията*

Оптималната продължителност на лечението не е установена.

- При пациенти с HBeAg позитивен хроничен хепатит В без цироза, лечението трябва да продължи най-малко 6-12 месеца след потвърждаване на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и на ДНК на вируса на хепатит В с поява на антитела срещу HBeAg), за да се намали риска от вирусологичен рецидив, или до постигане на

сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg), или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). Нивата на серумните АЛАТ и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) трябва да бъдат проследявани периодично след преустановяване на лечението, за да се открие какъвто и да е късен вирусологичен рецидив.

- При пациенти с HBeAg негативен хроничен хепатит В (пре-кор мутантни) без цироза, лечението трябва да се прилага най-рано до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) или до доказване на загуба на ефикасност. При продължителна терапия се препоръчва да се прави редовна преоценка за потвърждаване, че избраното лечение продължава да бъде подходящо за пациента.
- При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза и при трансплантиран черен дроб не се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 5.1).

При спиране на терапията с ламивудин трябва да се извършва периодично проследяване на пациентите за прояви на рекурентен хепатит (вж. точка 4.4).

#### *Клинична резистентност*

При пациенти с HBeAg позитивен или HBeAg негативен хроничен хепатит В, развитието на YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантни HBV може да доведе до намален терапевтичен отговор към ламивудин, който се проявява чрез покачване на нивата на HBV ДНК и АЛАТ спрямо тези преди лечението. За да се намали рискът от резистентност при пациентите, получаващи монотерапия с ламивудин, трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки, ако серумната HBV ДНК остава откриваема на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 5.1).

При лечението на пациенти, които са коинфектирани с HIV и получават или планират да получават лечение с ламивудин или с комбинацията ламивудин-зидовудин, трябва да се поддържа дозата ламивудин, предписана за HIV инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Серумните концентрации (AUC) на ламивудин се повишават при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане поради намаляване на бъбречния клирънс. Дозата трябва да се редуцира при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. В случаите, когато са необходими дози под 100 mg, трябва да се прилага Zeffix перорален разтвор (вж. Таблица 1 по-долу).

Таблица 1: Дозировка на Zeffix при пациенти с намален бъбречен клирънс.

<b>Креатининов клирънс ml/min</b>	<b>Начална доза Zeffix перорален разтвор *</b>	<b>Поддържаща доза веднъж дневно</b>
<b>30 до &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 до &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 до &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix перорален разтвор, съдържащ 5 mg/ml ламивудин.

Наличните данни при пациенти на периодична хемодиализа ( $\leq 4$  часа диализа 2-3 пъти седмично) показват, че след намаляване на началната доза ламивудин, в зависимост от

клирънс на креатинина, не е необходима по-нататъшна промяна в дозата, докато пациентите са на диализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Данни от проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, включително такива с краен стадий на чернодробно заболяване, подлежащи на трансплантация, сочат, че фармакокинетичните свойства на ламивудин не се променят значително при нарушена чернодробна функция. От това следва, че не е необходима промяна в дозата при чернодробно увреждане, освен при наличие на съпътстващо бъбречно увреждане.

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст, нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху експозицията на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Zeffix при кърмачета, деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Zeffix може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Екзацербации на хепатит

##### *Екзацербации по време на лечение*

Спонтанните екзацербации при хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на АЛАТ. След започване на антивирусна терапия при някои пациенти серумните нива на АЛАТ могат да се повишат с понижаване на серумните нива на HBV ДНК. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на АЛАТ като цяло не са били придружени от повишение на концентрациите на серумния билирубин или признаци на чернодробна декомпенсация.

По време на продължително лечение е установена появата на субпопулации на HBV с намалена чувствителност към ламивудин (YMDD мутантен HBV). При някои пациенти развитието на такъв YMDD мутантен HBV може да доведе до влошаване на хепатита, което се установява първоначално по повишените серумни нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК (вж. точка 4.2). При пациенти с YMDD мутантен HBV трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки (вж. точка 5.1).

##### *Екзацербации след прекъсване на лечението*

Остра екзацербация на хепатита е наблюдавана при пациенти, които са прекъснали лечението си за хепатит В, и обикновено е установена по повишаването на серумните нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК. В контролирани изпитвания фаза III с проследяване без активно лечение, честотата на повишаване на АЛАТ след лечение (повече от 3 пъти изходното ниво) е била по-висока при лекуваните с ламивудин пациенти (21 %), в сравнение с тези, получавали плацебо (8 %). Обаче процентът пациенти, при които е имало повишения след лечението, свързани с повишения на билирубина, е бил нисък и сходен в двете рамена на

лечение (вж. Таблица 3 в точка 5.1). При пациентите, лекувани с ламивудин, повечето повишения на АЛАТ след лечение са се появили между 8 и 12 седмица след лечението. При повечето пациенти този процес се е самоограничавал, но са наблюдавани и фатални случаи. При прекъсване на лечението със Zeffix, пациентите трябва периодично да се проследяват клинично и чрез оценка на серумните функционални чернодробни показатели (нива на АЛАТ и билирубин) най-малко на период от четири месеца, а след това, когато е клинично показано.

#### Екзацербации при пациенти с декомпенсирана цироза

При трансплантирани и пациенти с декомпенсирана цироза съществува повишен риск от активна вирусна репликация. Поради силно нарушената функция на черния дроб при тези пациенти, реактивирането на хепатита след спиране на лечението с ламивудин или загубата на ефикасност по време на лечението, може да доведе до тежка и в някои случаи фатална декомпенсация. При тези пациенти трябва да се проследяват клиничните, вирусологичните и серологичните показатели, свързани с хепатит В, функцията на черния дроб и бъбреците, и антивирусния отговор по време на лечение (най-малко веднъж месечно), като при прекъсване на лечението поради някаква причина това проследяване трябва да продължи за най-малко 6 месеца след това. Задължително трябва да се проследяват следните лабораторни показатели (като минимум): серумни нива на АЛАТ, билирубин, албумин, кръвен уреен азот, креатинин и вирусологичния статус: HBV антиген/антитяло и при възможност серумните концентрации на HBV ДНК. Пациентите с прояви на чернодробна недостатъчност по време на или след лечението трябва да се мониторира по-често, в зависимост от случая

Няма достатъчно данни за ползите от възобновяване на терапията с ламивудин при пациенти, които след лечението развият симптоми на рекурентен хепатит.

#### Митохондриална дисфункция

В проучванията *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При кърмачета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция. Основните съобщавани нежелани събития са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлипаземия). Съобщавани са някои неврологични нарушения с късно начало (хипертония, гърч, абнормално поведение). Неврологичните нарушения могат да бъдат временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози, трябва да бъде проследявано клинично и лабораторно и трябва да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци или симптоми.

#### Педиатрични пациенти

Ламивудин е прилаган при деца (на възраст 2 и повече години) и юноши с компенсирани хроничен хепатит В. Въпреки това, тъй като наличните данни са ограничени, понастоящем приложението на ламивудин при тази популация пациенти не се препоръчва (вж. точка 5.1).

#### Делта хепатит или хепатит С

Ефикасността на ламивудин при пациенти с коинфекция с хепатит D или хепатит С не е установена и се препоръчва повишено внимание.

#### Имуносупресивно лечение

Има ограничени данни за приложение на ламивудин при HBeAg негативни пациенти (пре-кор мутантни) и при пациенти на едновременно лечение с имуносупресори, включително химиотерапия на ракови заболявания. Ламивудин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

#### Проследяване

По време на лечението със Zeffix състоянието на пациентите трябва редовно да се мониторира. Необходимо е серумните нива на АЛАТ и HBV ДНК да се изследват на 3-месечни интервали, а при HBeAg позитивни пациенти стойностите на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

## Ко-инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)

При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които се лекуват или се планира да се лекуват с ламивудин или с комбинация ламивудин/зидовудин, трябва да се поддържа дозата на ламивудин, предписана за лечение на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства). При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които не са с показания за антиретровирусна терапия, има риск от HIV мутация, когато ламивудин се използва самостоятелно за лечение на хроничен хепатит В.

## Предаване на хепатит В

Има ограничена информация за предаване на вируса на хепатит В от майката на плода при бременни жени по време на лечение с ламивудин. Трябва да се следват стандартните препоръки за имунизация на новородените срещу хепатит В вируса.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че няма данни лечението с ламивудин да предотвратява риска от предаване на хепатит В вируса на околните. Поради тази причина вземането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

## Взаимодействия с други лекарствени продукти

Zeffix не трябва да бъде приеман с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Вероятността за метаболитни взаимодействия е малка поради ограничения метаболизъм, слабото свързване с плазмените протеини и почти пълната бъбречна екскреция на непромененото лекарство.

Ламивудин се елиминира основно чрез активна органична катионна секреция. Трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с едновременно приемани други лекарствени продукти, които се елиминират основно чрез активна бъбречна секреция с участието на органичната система на катионен транспорт, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират с частично участие на този механизъм и не повлияват екскрецията на ламивудин.

Не се очакват клинично значими взаимодействия на ламивудин с лекарства, които се елиминират с участието на органичната система на анионен транспорт или чрез гломерулна филтрация. Едновременният прием с триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg повишава експозицията на ламивудин с 40 %. Фармакокинетиката на триметоприм и сулфаметоксазол не се променя от прием на ламивудин. Не е необходима промяна в дозата на ламивудин при запазена бъбречна функция.

При едновременен прием с ламивудин е наблюдавано слабо повишаване на стойностите на максималната серумна концентрация  $C_{max}$  на зидовудин (28 %). Въпреки това, степента на цялостна експозиция (AUC) не се променя значително. Зидовудин не влияе върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Не се установяват фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на ламивудин и алфа интерферон. Не са наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при

пациенти, приемали едновременно ламивудин с обичайно прилаганите имуносупресори (напр. циклоспорин А). Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

#### *Емтрицитабин*

Поради сходство, Zeffix не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Zeffix не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

#### *Кладрибин*

*In vitro* ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

#### *Сорбитол*

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg (дневната доза за възрастни при HIV) ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин ( $AUC_{\infty}$ ) и с 28%, 52%, и 55% на  $C_{max}$  на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Zeffix с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HBV вирусното натоварване.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смъртност при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Наличните данни при хора от Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (Antiretroviral Pregnancy Registry) показват, че изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. По-малко от 1% от тези жени са лекувани за HBV, докато по-голямата част са лекувани за HIV при по-високи дози и с друго съпътстващо лечение. Zeffix може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

При пациентите, които са се лекували с ламивудин и след това са забременели трябва да се има предвид възможността от повторна поява на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

### Кърмене

Въз основа на резултатите от повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин в кърмени бебета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (по-малко от 4% от майчините серумни концентрации) и прогресивно намаляват до неоткриваеми нива, когато кърмачетата навършат възраст 24 седмици. Общото количество на поетия от кърмачето ламивудин е много малко, поради което е възможно да се стигне до експозиции, проявяващи субоптимален противовирусен ефект. Хепатит В при майката не е противопоказание за кърмене, в случай че при новороденото има адекватно поведение за хепатит В превенция при раждането, и няма данни, че ниската концентрация на ламивудин в кърмата води до нежелани събития при кърмените бебета. Следователно кърменето при майки-

кърмачки, които се лекуват с ламивудин за HBV, може да се обмисли като се имат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената. Когато е налице трансмисия на HBV от майката, въпреки адекватната профилактика, трябва да бъде обмислено преустановяване на кърменето, за да се намали риска от поява на резистентни към ламивудин мутантни вируси при детето.

#### Фертилитет

Репродуктивните проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

#### Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При бебета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция (вж. точка 4.4).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с ламивудин са съобщавани неразположение и умора. Клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на ламивудин трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да шофира или да работи с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции и промените в лабораторните показатели (с изключение на по-високите стойности на креатининфосфокиназа и АЛАТ, вж. по-долу) при пациенти, лекувани с ламивудин, са подобни на тези при, приемалите плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, неразположение, респираторни инфекции, дразнене в областта на гърлото и сливиците, главоболие, дискомфорт и болки в корема, гадене, повръщане и диария.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и честота (MedDRA). По отношение на честотата, те се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категоризирането по честота на нежеланите реакции е основано главно на опит от клинични изпитвания, включващи общо 1 171 пациенти с хроничен хепатит В на лечение с ламивудин 100 mg.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки	Лактатна ацидоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Ангиоедем
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Много чести	Повишаване на нивата на АЛАТ (вж. точка 4.4).



Екзацербации на хепатита, установявани главно по покачване серумните нива на АЛАТ са съобщавани по време на лечението и след прекъсване приема на ламивудин. Повечето реакции са се самоограничавали, но много рядко са наблюдавани фатални реакции (вж. точка 4.4).	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив, пруритус
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Повишаване на стойностите на креатининфосфокиназата (СРК)
Чести	Мускулни нарушения, включително миалгия и крампи*
С неизвестна честота	Рабдомиолиза

\* В изпитванията фаза III наблюдаваната честота в групата на лечение с ламивудин не е била по-висока от наблюдаваната в плацебо групата.

#### Педиатрична популация

Въз основа на ограничени данни при деца на възраст от 2 до 17 години, няма установени нови съображения за безопасност в сравнение с възрастни.

#### Други специални популации

При пациенти с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус HIV са съобщавани случаи на панкреатит и периферна невропатия (или парестезия). Честотата на тези състояния при хроничен хепатит В е еднаква за пациентите, лекувани с ламивудин и тези, лекувани с плацебо.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Проведени са проучвания при животни с еднократен прием на високи дози ламивудин. Не се установява органна токсичност, причинена от лекарството. Съществуват ограничени данни за последствията от еднократно предозиране при човека. Пациентите се възстановяват без последствия за организма. Не са установени специфични симптоми и прояви на предозиране.

При предозиране трябва да се проследи състоянието на пациента и да се вземат съответните реанимационни мерки. Ламивудин е диализируем. Не са провеждани проучвания за ефекта от диализата, но този метод може да бъде използван при предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни препарати за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF05.

Ламивудин е противовирусно средство, активно срещу HBV във всички клетъчни линии и експериментално инфектирани опитни животни.

В здрави и инфектирани клетки ламивудин се метаболизира до производното трифосфат (ТР), което е активната форма на основното съединение. При условия *in vitro* вътреклетъчният полуживот в хепатоцитите е 17-19 часа. Ламивудин-ТР действа като субстрат на вирусната HBV полимераза.

По този начин формирането на вирусна ДНК е блокирано от включването на ламивудин-ТР във веригата и последващото ѝ прекъсване.

Ламивудин-ТР не променя дезоксинуклеотидния метаболизъм на здрави клетки. Той е слаб инхибитор на ДНК  $\alpha$ - и  $\beta$ - полимеразата при бозайници. Освен това, ефектът на ламивудин-ТР върху съдържанието на клетъчната ДНК на бозайници е слаб.

При изследване за възможни лекарствени ефекти на ламивудин върху структурата на митохондриите и съдържанието и функцията на митохондриалната ДНК, не се установява забележим токсичен ефект, причинен от ламивудин. Лекарството има много малък потенциал за намаляване на съдържанието на ДНК в митохондриите, не се инкорпорира трайно в митохондриалната ДНК и не действа като инхибитор на митохондриалната ДНК полимераза гама.

### Клинични данни

*Опит при пациенти с хроничен хепатит В, позитивни за HBeAg, и компенсирани чернодробно заболяване*

В контролирани клинични проучвания е установено, че лечението с ламивудин в продължение на 1 година води до значително подтискане на репликацията на HBV ДНК [34-57 % от пациентите са били под нивата, които могат да се регистрират с проби (хибридизационен тест Abbott Genostics solution, LLOD < 1,6 pg/ml)}, до нормализиране на нивата на АЛАТ (40-72 % от пациентите), до индуциране на HBeAg сероконверсия [изчезване на HBeAg и на HBV ДНК с поява на антитела срещу HBeAg (установено с конвенционална проба) при 16-18 % от пациентите], до подобряване на чернодробната хистологична картина (при 38-52 % от пациентите е наблюдавано намаляване на индекса на хистологична активност по Knodell [NAI]  $\geq 2$  точки) и до забавяне прогресията на фиброзата (3-17 % от пациентите) и прогресията към цироза.

Продължителното лечение с ламивудин за период от 2 години при пациенти, при които по време на първоначалните едногодишни контролирани проучвания не е настъпила HBeAg сероконверсия, е довело до допълнително подобряване на мостовата фиброза. Подобрене по отношение на възпалението на черния дроб е наблюдавано при 41/82 (50 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV и при 40/56 (71 %) от пациентите без YMDD мутантен HBV. Подобрене на мостовата фиброза е наблюдавано при 19/30 (63 %) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В и при 22/44 (50 %) от пациентите с мутантната форма. При пет процента (3/56) от пациентите без YMDD мутант и 13 % (11/82) от пациентите с YMDD мутант чернодробното възпаление се е влошило в сравнение със състоянието преди лечението. Прогресирание към цироза е установено при 4/68 (6 %) от пациентите с YMDD мутант и при никой от пациентите без мутантна форма.

В продължително клинично проучване при пациенти от азиатски произход (NUCB3018), нивата на сероконверсия на HBeAg и на нормализиране на нивата на АЛАТ в края на 5-годишния период на проучването са били съответно 48 % (28/58) и 47 % (15/32). Нивата на сероконверсия на HBeAg са били повишени при пациенти с повишени нива на АЛАТ; при 77 % (20/26) от пациентите с нива на АЛАТ от преди лечението  $> 2 \times$  ULN е наблюдавана сероконверсия. В края на петата година при всички пациенти нивата на HBV ДНК са били или нерегистрируеми или по-ниски от нивата преди започване на лечението.

Допълнителните резултати от проучването по отношение на статуса на YMDD мутантните форми са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2: Резултати за ефикасността за 5 години по отношение на статуса на YMDD (Азиатско проучване) NUCB3018**

<b>Статус на YMDD мутантен HBV</b>	<b>Лица, % (брой)</b>	
	<b>YMDD<sup>1</sup></b>	<b>He-YMDD<sup>1</sup></b>
<b><u>HBеAg сероконверсия</u></b>		
- Всички пациенти	38 (15/40)	72 (13/18)
- Пациенти с изходни нива на АЛАТ $\leq 1 \times \text{ULN}$ <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Пациенти с изходни нива на АЛАТ $> 2 \times \text{ULN}$	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Нерегистрируема HBV ДНК</u></b>		
- Изходни нива <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Седмица 260 <sup>4</sup> отрицателни положителни < изходни нива	8 (2/25) 92 (23/25)	0 100 (4/4)
положителни > изходни нива	0	0
<b><u>Нормализиране на АЛАТ</u></b>		
- Изходни нива норма над нормата	28 (11/40)	33 (6/18)
- Седмица 260 норма над нормата < изходни нива над нормата > изходни нива	73 (29/40) 46 (13/28) 21 (6/28) 32 (9/28)	67 (12/18) 50 (2/4) 0 50 (2/4)

- 1 Пациентите, определени като YMDD мутанти са били тези с  $\geq 5\%$  YMDD мутантни HBV при изследване всяка година през 5-годишния период. Като не-YMDD мутантни са определени пациентите с  $> 95\%$  див тип на HBV при изследване всяка година през 5-годишния период на проучването
- 2 Горна граница на нормата
- 3 Хибридизационен тест Abbott Genostics solution (LLOD  $< 1,6 \text{ pg/ml}$ )
- 4 Тест Chiron Quantiplex (LLOD  $0,7 \text{ Meq/ml}$ )

Сравнителни данни по отношение на YMDD статуса има и от оценка на хистологичната картина, но само до третата година. При 18/39 (46 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 9/39 (23 %) влошаване. От пациентите без мутантната форма при 20/27 (74 %) е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 2/27 (7 %) влошаване.

След сероконверсията на HBеAg серологичният отговор и клиничната ремисия след спирането на ламивудин обикновено са дълготрайни. Въпреки това, може да се наблюдава рецидив след сероконверсия. В едно дългосрочно проследяващо проучване на пациенти, които са имали предхождаща сероконверсия и са преустановили приема на ламивудин, при 39 % от тях е

настъпил късен вирусологичен рецидив. Поради тази причина след HBeAg сероконверсия пациентите трябва да се проследяват периодично, за да се установи дали се поддържат серологичният и клиничният отговор. При пациенти, които не поддържат постоянен серологичен отговор, трябва да се обмисли повторно подлагане на лечение с ламивудин или с алтернативно антиретровирусно средство за възобновяване на клиничния контрол върху инфекцията с HBV.

При пациенти, проследени за период от до 16 седмици след преустановяване на лечението след 1 година, покачване на нивата на АЛАТ след лечението е наблюдавано по-често при пациентите, които са приемали ламивудин в сравнение с тези, приемали плацебо.

Таблица 3 сравнява покачванията на нивата на АЛАТ за периода между 52-та и 68-та седмица при пациентите, преустановили лечението с ламивудин в 52-та седмица и пациентите, приемали плацебо по време на терапевтичния курс в същите проучвания. Броят на пациентите, при които след лечението е наблюдавано повишение на нивата на АЛАТ (ALT) във връзка с повишаване на нивата на билирубина, е бил малък и сходен в групите, приемащи ламивудин или плацебо.

**Таблица 3: Повишаване на нивата на АЛАТ след лечението в 2 плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти**

Абнормна стойност	Пациенти с покачване на нивата на АЛАТ/ Пациенти с наблюдение*	
	Ламивудин	Плацебо
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
АЛАТ $\geq$ 3 пъти изходното ниво <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и абсолютна стойност на АЛАТ > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и билирубин > 2 пъти ULN и $\geq$ 2 пъти изходното ниво	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\* Всеки пациент може да бъде представен в една или повече категории.

<sup>†</sup> Сравнено със степен 3 токсичност, съгласно променените критерии на СЗО.

ULN = Upper limit of normal = Горна граница на стойностите в норма.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg*

Първоначалните данни показват, че ефикасността на ламивудин при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg, е подобна на тази при позитивните за HBeAg пациенти с хроничен хепатит В, като при 71 % от пациентите HBV ДНК е подтисната под нивото, което може да се определи с проба, при 67 % АЛАТ се е нормализирал и при 38 % е имало подобрене на НАI след една година лечение. Вирусната репликация се е подновила при по-голяма част от пациентите (70 %) след прекъсване на лечението с ламивудин. Наличните данни са от продължително проучване при лечение с ламивудин на HBeAg негативни пациенти (NUCAB3017). След две години лечение в това проучване са наблюдавани нормализирани стойности на АЛАТ и нерегистрируема HBV ДНК съответно при 30/69 (43 %) и 32/68 (47 %) от пациентите, както и подобрене на некроинфламаторния индекс при 18/49 (37 %) от пациентите. От пациентите без YMDD мутантен HBV при 14/22 (64 %) е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 1/22 (5 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При 4/26 (15 %) от пациентите с мутантна форма е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 8/26 (31 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При никой от пациентите от двете групи не е наблюдавана прогресия до цироза.

*Честота на появата на YMDD мутантен HBV и влиянието му върху отговора към лечението*  
Монотерапията с ламивудин води до селектиране на YMDD мутантен HBV при приблизително 24 % от пациентите след една година лечение, като броят им се увеличава до 69 % след 5 години лечение. Развитието на YMDD мутантен HBV е свързано с намален отговор към

лечението при някои пациенти, което се установява по повишените нива на HBV ДНК и на АЛАТ спрямо стойностите, наблюдавани преди това по време на лечението, прогресия на признаците и симптомите на чернодробно заболяване и/или влошаване на некротично-възпалителните промени в черния дроб. Като се има предвид рискът от YMDD мутантен HBV, поддържане на монотерапия с ламивудин не е подходящо при пациенти с откриваема серумна HBV ДНК на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 4.4).

В двойно-сляпо проучване при пациенти с хроничен хепатит В с YMDD мутантен HBV и компенсирано чернодробно заболяване (NUC20904), при които е установен намален вирусологичен и биохимичен отговор към ламивудин (n=95), прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до средно намаляване на HBV ДНК от 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml, в сравнение със средното повишаване от 0,3 log<sub>10</sub> копия/ml при пациентите на монотерапия с ламивудин. Нормализиране на нивата на АЛАТ е наблюдавано при 31 % (14/45) от пациентите на комбинирана терапия, спрямо 6 % (3/47) от пациентите, приемали само ламивудин. Вирусната супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица при пациенти с продължаващо подобрене на вирусологичния и биохимичния отговор.

В едно ретроспективно проучване за определяне на факторите, свързани с HBV ДНК подобрието, 159 HBeAg позитивни пациенти от азиатски произход са лекувани с ламивудин и са проследявани за период с медиана почти 30 месеца. Тези, които са били с нива на HBV ДНК, по-високи от 200 копия/ml на 6-ия месец (24 седмици) от лечението с ламивудин, са с 60 % вероятност за развитие на YMDD мутант в сравнение с 8 % от тези с HBV ДНК нива под 200 копия/ml на 24-тата седмица от терапията с ламивудин. Рискът за развитие на YMDD мутант е 63% срещу 13% с гранична стойност от 1 000 копия/ml (NUCB3009 и NUCB3018).

#### *Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване*

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване плацебо контролираните проучвания са приети за неподходящи и не са провеждани. В неконтролирани проучвания, при които ламивудин е прилаган преди и по време на трансплантация, е наблюдавано ефективно подтискане на HBV ДНК и нормализиране на стойностите на АЛАТ. След продължаване на лечението с ламивудин, след чернодробната трансплантация е установено намаляване реинфектирането на присадката с HBV, повишаване на изчезването на HBeAg и ниво на преживяемост от 76 % до 100 % в рамките на 1 година.

Както е предвиждано във връзка с едновременната имunosупресия, честотата на поява на YMDD мутантен HBV след 52 седмици е била по-висока (36 % – 64 %) при популацията с чернодробна трансплантация, в сравнение с имунокомпетентните пациенти с хроничен хепатит В (14 % - 32 %).

В отвореното рамо на проучването NUC20904 са включени 40 пациенти (HBeAg негативни или HBeAg позитивни) с декомпенсирано чернодробно заболяване или с рекурентен HBV след чернодробна трансплантация и YMDD мутантен HBV. Прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до намаление на HBV ДНК с медиана 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml. След една година лечение е наблюдавано и подобрене на чернодробната функция. Тази степен на вирусна супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица и повечето пациенти са с подобрени маркери за чернодробна функция и продължават да получават клинична полза.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза или цироза*

При плацебо контролирано проучване при 651 пациенти с клинично компенсирани хроничен хепатит В и хистологично потвърдена фиброза или цироза, лечението с ламивудин (средна продължителност 32 месеца) намалява значително степента на цялостна прогресия на заболяването (34/436, 7,8 % за ламивудин спрямо 38/215, 17,7 % за плацебо, p=0,001). Това е определено по значителното намаляване на броя пациенти с повишен индекс по Child-Pugh

(15/436, 3,4 % спрямо 19/215, 8,8 %,  $p=0,023$ ) или с развитие на хепатоцелуларен карцином (17/436, 3,9 % спрямо 16/215, 7,4 %,  $p=0,047$ ). Степента на цялостна прогресия на заболяването в групата на ламивудин е била по-висока при лицата с регистрируем YMDD мутантен HBV (23/209, 11 %), в сравнение с тези без регистрируем YMDD мутантен HBV (11/221, 5 %). Въпреки това, прогресията на заболяването при лицата с YMDD вариантна форма в групата на ламивудин е била по-ниска от прогресията в плацебо групата (съответно 23/209, 11 % спрямо 38/214, 18 %). По време на проучването потвърдена HBeAg сероконверсия е наблюдавана при 47 % (118/252) от пациентите на лечение с ламивудин, а HBV ДНК се е негативирала при 93 % (320/345) от приемащите ламивудин (VERSANT [версия 1], тест bДНК, LLOD < 0,7 MEq/ml).

#### *Опит при деца и юноши*

Ламивудин е приложен на деца и юноши с компенсирани хроничен хепатит В в плацебо контролирано проучване при 286 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Тази популация е била съставена предимно от деца с лекостепенен хепатит В. При деца от 2 до 11 години е прилагана доза от 3 mg/kg веднъж дневно (до максимална дневна доза 100 mg), а при юноши на и над 12 години е прилагана доза от 100 mg веднъж дневно. Необходимо е тази доза да бъде допълнително потвърдена. Разликата в нивата на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и HBV ДНК, с откриване на HBeAb) между плацебо и ламивудин не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива съответно 13 % (12/95) срещу 22 % (42/191);  $p=0,057$ ). Честотата на YMDD мутантен HBV е била сходна с наблюдаваната при възрастни, като е варирила от 19 % на седмица 52 до 45 % при пациенти, лекувани продължително за 24 месеца.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ламивудин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и след перорален прием при възрастни нормално достига бионаличност между 80 и 85 %. Средното време ( $t_{max}$ ) за достигане на максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) е около 1 час след приемане през устата. При прием в терапевтични дози, т.е. 100 mg веднъж дневно,  $C_{max}$  е около 1,1 - 1,5  $\mu\text{g/ml}$ , като най-ниските измерени стойности са 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Едновременният прием на ламивудин с храна води до забавяне на  $t_{max}$  и по-ниски стойности на  $C_{max}$  (понижаване с до 47 %). Въпреки това, абсорбираното количество ламивудин не се променя (данните са взети при измерване на AUC). По тази причина ламивудин може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Проведени са проучвания при интравенозно приложение на ламивудин, при които е установено, че средният обем на разпределение е около 1,3 l/kg. При серумни концентрации, надвишаващи терапевтичните, графично фармакокинетиката на ламивудин представлява права линия. Установява се слабо свързване с плазмените протеини (албумин). Ограничени данни показват, че ламивудин навлиза в централната нервна система и достига церебро-спиналната течност (CSF). Средното съотношение концентрация в ликвор към серумна концентрация, от 2 до 4 часа след перорален прием, е приблизително 0,12.

### Биотрансформация

Ламивудин се екскретира непроменен предимно чрез бъбреците. Съществува малка възможност за метаболитни взаимодействия с ламивудин, поради факта, че лекарството се свързва слабо с плазмените протеини и само малка част от приетата доза (5-10 %) ламивудин се метаболизира в черния дроб.

## Елиминиране

Средната стойност на системния клирънс на ламивудин е приблизително 0,3 l/h/kg. Елиминационният полуживот е от 5 до 7 часа. Ламивудин се екскретира предимно през бъбреците непроменен, чрез гломерулна филтрация и активна секреция (органична катионна транспортна система). Около 70 % от приетия ламивудин се екскретира през бъбреците.

## Специални групи пациенти

В проучвания при пациенти с бъбречно увреждане е установено, че елиминирането на ламивудин е забавено при нарушена бъбречна функция. Необходимо е намаляване на дозата при креатининов клирънс под 50 ml/min (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ламивудин не се променя в резултат на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на ламивудин при пациенти, подложени на чернодробна трансплантация. Те показват, че нарушението на чернодробната функция не повлиява значително фармакокинетиката на ламивудин, освен в случаи, когато се съпътства от нарушена бъбречна функция.

При пациенти в старческа възраст фармакокинетичният профил на ламивудин предполага, че нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху системната експозиция на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 50 ml/min (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проведени проучвания при животни с прием на високи дози ламивудин, не се установява органа токсичност. При най-високите дозови нива се повлияват слабо показателите на бъбречната и чернодробната функция, като в редки случаи се установява намаление на теглото на черния дроб. Намаляването на броя на еритроцитите и неутрофилите са ефектите, за които е най-вероятно да са от клинично значение. По време на клиничните проучвания тези събития не са наблюдавани често.

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 60 - 70 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че ламивудин не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

При проучвания върху репродуктивността при животни е установено, че няма данни за тератогенност на ламивудин, както и за ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Ламивудин предизвиква повишаване на честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при прилагане на бременни зайци при нива на експозиция, подобни на постиганатите при хора. Не са установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции.

Резултатите от проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове за дълъг период от време не са показали канцерогенен потенциал за ламивудин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза  
Титанов диоксид  
Макрогол 400  
Полисорбат 80  
Синтетичен жълт и червен железен оксид

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутии, съдържащи 28 или 84 филмирани таблетки в блистери от двойно фолио, с покритие от поливинилхлорид.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 юли 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 23 юни 2014 г.



## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeffix 5 mg/ml перорален разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml перорален разтвор съдържа 5 mg ламивудин (lamivudine)

Помощни вещества с известно действие:

Захароза 20 % w/v (4 g/20 ml)

Метил парахидроксибензоат (E218) 1,5 mg/ml

Пропил парахидроксибензоат (E216) 0,18 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Перорален разтвор

Прозрачен, безцветен до бледожълт на цвят.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Zeffix е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с:

- компенсирано чернодробно заболяване с данни за активна вирусна репликация, постоянно повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) в серума и хистологични данни за активно възпаление на чернодробния паренхим и/или фиброза. Започване на терапия с ламивудин трябва да се обсъжда само в случаите, при които няма или не е подходящо използването на алтернативно антивирусно средство с по-висока генетична бариера към резистентност (вж. точка 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин (вж. точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението със Zeffix трябва да се започва от лекар с опит в терапията на хроничен хепатит В.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза на Zeffix е 100 mg веднъж дневно.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване ламивудин винаги трябва да се използва в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин, за да се намали риска от резистентност и да се постигне бърза вирусна супресия.

##### *Продължителност на терапията*

Оптималната продължителност на лечението не е установена.

- При пациенти с HBeAg позитивен хроничен хепатит В без цироза, лечението трябва да продължи най-малко 6-12 месеца след потвърждаване на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и на ДНК на вируса на хепатит В с поява на антитела срещу HBeAg), за да се намали риска от вирусологичен рецидив, или до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg), или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). Нивата на серумните АЛТ и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК) трябва да бъдат проследявани периодично след преустановяване на лечението, за да се открие какъвто и да е късен вирусологичен рецидив.
- При пациенти с HBeAg негативен хроничен хепатит В (пре-кор мутантни) без цироза, лечението трябва да се прилага най-рано до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) или до доказване на загуба на ефикасност. При продължителна терапия се препоръчва да се прави редовна преоценка за потвърждаване, че избраното лечение продължава да бъде подходящо за пациента.
- При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза и при трансплантиран черен дроб не се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 5.1).

При спиране на терапията с ламивудин трябва да се извършва периодично проследяване на пациентите за прояви на рекурентен хепатит (вж. точка 4.4).

#### *Клинична резистентност*

При пациенти с HBeAg позитивен или HBeAg негативен хроничен хепатит В, развитието на YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантни HBV може да доведе до намален терапевтичен отговор към ламивудин, който се проявява чрез покачване на нивата на HBV ДНК и АЛТ спрямо тези преди лечението. За да се намали рискът от резистентност при пациентите, получаващи монотерапия с ламивудин, трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки, ако серумната HBV ДНК остава откриваема на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 5.1).

При лечението на пациенти, които са коинфектирани с HIV и получават или планират да получават лечение с ламивудин или с комбинацията ламивудин-зидовудин, трябва да се поддържа дозата ламивудин, предписана за HIV инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Серумните концентрации (AUC) на ламивудин се повишават при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане поради намаляване на бъбречния клирънс. Дозата трябва да се редуцира при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. В случаите, когато са необходими дози под 100 mg, трябва да се прилага Zeffix перорален разтвор (вж. Таблица 1 по-долу).

**Таблица 1: Дозировка на Zeffix при пациенти с намален бъбречен клирънс.**

<b>Креатининов клирънс ml/min</b>	<b>Начална доза Zeffix перорален разтвор</b>	<b>Поддържаща доза веднъж дневно</b>
<b>30 до &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 до &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 до &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Наличните данни при пациенти на периодична хемодиализа ( $\leq 4$  часа диализа 2-3 пъти седмично) показват, че след намаляване на началната доза ламивудин, в зависимост от клирънса на креатинина, не е необходима по-нататъшна промяна в дозата, докато пациентите са на диализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Данни от проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, включително такива с краен стадий на чернодробно заболяване, подлежащи на трансплантация, сочат, че фармакокинетичните свойства на ламивудин не се променят значително при нарушена чернодробна функция. От това следва, че не е необходима промяна в дозата при чернодробно увреждане, освен при наличие на съпътстващо бъбречно увреждане.

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст, нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху експозицията на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс  $< 50$  ml/min.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Zeffix при кърмачета, деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Zeffix може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Екзацербации на хепатит

##### *Екзацербации по време на лечение*

Спонтанните екзацербации при хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на АЛАТ. След започване на антивирусна терапия при някои пациенти серумните нива на АЛАТ могат да се повишат с понижаване на серумните нива на HBV ДНК. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на АЛАТ като цяло не са били придружени от повишение на концентрациите на серумния билирубин или признаци на чернодробна декомпенсация.

По време на продължително лечение е установена появата на субпопулации на HBV с намалена чувствителност към ламивудин (YMDD мутантен HBV). При някои пациенти развитието на такъв YMDD мутантен HBV може да доведе до влошаване на хепатита, което се установява първоначално по повишените серумни нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК (вж. точка 4.2). При пациенти с YMDD мутантен HBV трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки (вж. точка 5.1).

##### *Екзацербации след прекъсване на лечението*

Остра екзацербация на хепатита е наблюдавана при пациенти, които са прекъснали лечението си за хепатит В, и обикновено е установена по повишаването на серумните нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК. В контролирани изпитвания фаза III с проследяване без активно лечение, честотата на повишаване на АЛАТ след лечение (повече от 3 пъти изходното ниво) е била по-висока при лекуваните с ламивудин пациенти (21 %), в сравнение с тези,

получавали плацебо (8 %). Обаче процентът пациенти, при които е имало повишения след лечението, свързани с повишения на билирубина, е бил нисък и сходен в двете рамена на лечение (вж. Таблица 3 в точка 5.1). При пациентите, лекувани с ламивудин, повечето повишения на АЛАТ след лечение са се появили между 8 и 12 седмица след лечението. При повечето пациенти този процес се е самоограничавал, но са наблюдавани и фатални случаи. При прекъсване на лечението със Zeffix, пациентите трябва периодично да се проследяват клинично и чрез оценка на серумните функционални чернодробни показатели (нива на АЛАТ и билирубин) най-малко на период от четири месеца, а след това, когато е клинично показано.

#### Екзацербации при пациенти с декомпенсирана цироза

При трансплантирани и пациенти с декомпенсирана цироза съществува повишен риск от активна вирусна репликация. Поради силно нарушената функция на черния дроб при тези пациенти, реактивирането на хепатита след спиране на лечението с ламивудин или загубата на ефикасност по време на лечението, може да доведе до тежка и в някои случаи фатална декомпенсация. При тези пациенти трябва да се проследяват клиничните, вирусологичните и серологичните показатели, свързани с хепатит В, функцията на черния дроб и бъбреците, и антивирусния отговор по време на лечение (най-малко веднъж месечно), като при прекъсване на лечението поради някаква причина това проследяване трябва да продължи за най-малко 6 месеца след това. Задължително трябва да се проследяват следните лабораторни показатели (като минимум): серумни нива на АЛАТ, билирубин, албумин, кръвен уреен азот, креатинин и вирусологичния статус: HBV антиген/антитяло и при възможност серумните концентрации на HBV ДНК. Пациентите с прояви на чернодробна недостатъчност по време на или след лечението трябва да се мониторира по-често, в зависимост от случая.

Няма достатъчно данни за ползите от възобновяване на терапията с ламивудин при пациенти, които след лечението развият симптоми на рекурентен хепатит.

#### Митохондриална дисфункция

В проучванията *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При кърмачета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция. Основните съобщавани нежелани събития са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлипаземия). Съобщавани са някои неврологични нарушения с късно начало (хипертония, гърч, абнормално поведение). Неврологичните нарушения могат да бъдат временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози трябва да бъде проследявано клинично и лабораторно и трябва да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци или симптоми.

#### Педиатрични пациенти

Ламивудин е прилаган при деца (на възраст 2 и повече години) и юноши с компенсирани хроничен хепатит В. Въпреки това, тъй като наличните данни са ограничени, понастоящем приложението на ламивудин при тази популация пациенти не се препоръчва (вж. точка 5.1).

#### Делта хепатит или хепатит С

Ефикасността на ламивудин при пациенти с коинфекция с хепатит D или хепатит С не е установена и се препоръчва повишено внимание.

#### Имуносупресивно лечение

Има ограничени данни за приложение на ламивудин при HBsAg негативни пациенти (пре-кор мутантни) и при пациенти на едновременно лечение с имуносупресори, включително химиотерапия на ракови заболявания. Ламивудин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

### Проследяване

По време на лечението със Zeffix състоянието на пациентите трябва редовно да се мониторира. Необходимо е серумните нива на АЛАТ и HBV ДНК да се изследват на 3-месечни интервали, а при HBeAg позитивни пациенти стойностите на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

### Ко-инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)

При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които се лекуват или се планира да се лекуват с ламивудин или с комбинация ламивудин/зидовудин, трябва да се поддържа дозата на ламивудин, предписана за лечение на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства). При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които не са показания за антиретровирусна терапия, има риск от HIV мутация, когато ламивудин се използва самостоятелно за лечение на хроничен хепатит В.

### Предаване на хепатит В

Има ограничена информация за предаване на вируса на хепатит В от майката на плода при бременни жени по време на лечение с ламивудин. Трябва да се следват стандартните препоръки за имунизация на новородените срещу хепатит В вируса.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че няма данни лечението с ламивудин да предотвратява риска от предаване на хепатит В вируса на околните. Поради тази причина вземането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

### Взаимодействия с други лекарствени продукти

Zeffix не трябва да бъде приеман с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

### Непоносимост към помощните вещества

Пациентите с редки наследствени заболявания с непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Пациентите със захарен диабет трябва да бъдат предупредени, че всяка доза перорален разтвор (100 mg = 20 ml) съдържа 4 g захароза.

Пероралният разтвор съдържа пропил и метил парахидроксибензоат. Тези вещества може да причинят алергична реакция при някои индивиди. Тази реакция може да бъде от забавен тип.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Вероятността за метаболитни взаимодействия е малка, поради ограничения метаболизъм, слабото свързване с плазмените протеини и почти пълната бъбречна екскреция на непромененото лекарство.

Ламивудин се елиминира основно чрез активна органична катионна секреция. Трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с едновременно приемани други лекарствени продукти, които се елиминират основно чрез активна бъбречна секреция с участието на органичната система на катионен транспорт, напр. триметоприм. Други лекарства

(напр. ранитидин, циметидин) се елиминират с частично участие на този механизъм и не повлияват екскрецията на ламивудин.

Не се очакват клинично значими взаимодействия на ламивудин с лекарства, които се елиминират с участието на органичната система на анионен транспорт или чрез гломерулна филтрация. Едновременният прием с триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg повишава експозицията на ламивудин с 40 %. Фармакокинетиката на триметоприм и сулфаметоксазол не се променя от прием на ламивудин. Не е необходима промяна в дозата на ламивудин при запазена бъбречна функция.

При едновременен прием с ламивудин е наблюдавано слабо повишаване на стойностите на максималната серумна концентрация  $C_{max}$  на зидовудин (28 %). Въпреки това, степента на цялостна експозиция (AUC) не се променя значително. Зидовудин не влияе върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Не се установяват фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на ламивудин и алфа интерферон. Не са наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при пациенти, приемали едновременно ламивудин с обичайно прилаганите имunosупресори (напр. циклоспорин А). Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

#### *Емтрицитабин*

Поради сходство, Zeffix не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Zeffix не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

#### *Кладрибин*

*In vitro* ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

#### *Сорбитол*

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg (дневната доза за възрастни при HIV) ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин ( $AUC_{\infty}$ ) и с 28%, 52%, и 55% на  $C_{max}$  на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Zeffix с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HBV вирусното натоварване.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смъртност при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Наличните данни при хора от Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (Antiretroviral Pregnancy Registry) показват, че изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. По-малко от 1% от тези жени са лекувани за HBV, докато по-голямата част са лекувани за HIV при по-високи дози и с друго съпътстващо лечение. Zeffix може да се прилага по време

на бременност, ако е клинично необходимо.

При пациентите, които са се лекували с ламивудин и след това са забременели трябва да се има предвид възможността от повторна поява на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

### Кърмене

Въз основа на резултатите от повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин в кърмени бебета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (по-малко от 4% от майчините серумни концентрации) и прогресивно намаляват до неоткриваеми нива, когато кърмачетата навършат възраст 24 седмици. Общото количество на поетия от кърмачето ламивудин е много малко, поради което е възможно да се стигне до ескпозиции, проявяващи субоптимален противовирусен ефект. Хепатит В при майката не е противопоказание за кърмене, в случай че при новороденото има адекватно поведение за хепатит В превенция при раждането, и няма данни, че ниската концентрация на ламивудин в кърмата води до нежелани събития при кърмените бебета. Следователно кърменето при майки-кърмачки, които се лекуват с ламивудин за HBV, може да се обмисли като се имат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената. Когато е налице трансмисия на HBV от майката, въпреки адекватната профилактика, трябва да бъде обмислено преустановяване на кърменето, за да се намали риска от поява на резистентни към ламивудин мутантни вируси при детето.

### Фертилитет

Репродуктивните проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета при мъжките или женските животни пол (вж. точка 5.3).

### Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При бебета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция (вж. точка 4.4).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с ламивудин са съобщавани неразположение и умора. Клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на ламивудин трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да шофира или да работи с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции и промените в лабораторните показатели (с изключение на по-високите стойности на креатининфосфокиназа и АЛАТ, вж. по-долу) при пациенти, лекувани с ламивудин, са подобни на тези при приемалите плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, неразположение, респираторни инфекции, дразнене в областта на гърлото и сливиците, главоболие, дискомфорт и болки в корема, гадене, повръщане и диария.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и честота (MedDRA). По отношение на честотата, те се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),



нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категоризирането по честота на нежеланите реакции е основано главно на опит от клинични изпитвания, включващи общо 1 171 пациенти с хроничен хепатит В на лечение с ламивудин 100 mg.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки	Лактатна ацидоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Ангиоедем
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Много чести	Повишаване на нивата на АЛАТ (вж. точка 4.4).
Екзацербации на хепатита, установявани главно по покачване серумните нива на АЛАТ са съобщавани по време на лечението и след прекъсване приема на ламивудин. Повечето реакции са се самоограничавали, но много рядко са наблюдавани фатални реакции (вж. точка 4.4).	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив, пруритус
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Повишаване на стойностите на креатининфосфокиназата (СРК)
Чести	Мускулни нарушения, включително миалгия и крампи*
С неизвестна честота	Рабдомиолиза

\* В изпитванията фаза III наблюдаваната честота в групата на лечение с ламивудин не е била по-висока от наблюдаваната в плацебо групата.

#### Педиатрична популация

Въз основа на ограничени данни при деца на възраст от 2 до 17 години, няма установени нови съображения за безопасност в сравнение с възрастни.

#### Други специални популации

При пациенти с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус HIV са съобщавани случаи на панкреатит и периферна невропатия (или парестезия). Честотата на тези състояния при хроничен хепатит В е еднаква за пациентите, лекувани с ламивудин и тези, лекувани с плацебо.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

Проведени са проучвания при животни с еднократен прием на високи дози ламивудин. Не се установява органна токсичност, причинена от лекарството. Съществуват ограничени данни за последствията от еднократно предозиране при човека. Пациентите се възстановяват без последствия за организма. Не са установени специфични симптоми и прояви на предозиране.

При предозиране трябва да се проследи състоянието на пациента и да се вземат съответните реанимационни мерки. Ламивудин е диализируем. Не са провеждани проучвания за ефекта от диализата, но този метод може да бъде използван при предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни препарати за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF05.

Ламивудин е противовирусно средство, активно срещу HBV във всички клетъчни линии и експериментално инфектирани опитни животни.

В здрави и инфектирани клетки ламивудин се метаболизира до производното трифосфат (TP), което е активната форма на основното съединение. При условия *in vitro* вътреклетъчният полуживот в хепатоцитите е 17-19 часа. Ламивудин-TP действа като субстрат на вирусната HBV полимераза.

По този начин формирането на вирусна ДНК е блокирано от включването на ламивудин-TP във веригата и последващото ѝ прекъсване.

Ламивудин-TP не променя дезоксинуклеотидния метаболизъм на здрави клетки. Той е слаб инхибитор на ДНК  $\alpha$ - и  $\beta$ - полимеразата при бозайници. Освен това, ефектът на ламивудин-TP върху съдържанието на клетъчната ДНК на бозайници е слаб.

При изследване за възможни лекарствени ефекти на ламивудин върху структурата на митохондриите и съдържанието и функцията на митохондриалната ДНК, не се установява забележим токсичен ефект, причинен от ламивудин. Лекарството има много малък потенциал за намаляване на съдържанието на ДНК в митохондриите, не се инкорпорира трайно в митохондриалната ДНК и не действа като инхибитор на митохондриалната ДНК полимераза гама.

#### Клинични данни

*Опит при пациенти с хроничен хепатит В, позитивни за HBeAg, и компенсирани чернодробно заболяване*

В контролирани клинични проучвания е установено, че лечението с ламивудин в продължение на 1 година води до значително подтискане на репликацията на HBV ДНК [34-57 % от пациентите са били под нивата, които могат да се регистрират с проби (хибридизационен тест Abbott Genostics solution, LLOD < 1,6 pg/ml)}, до нормализиране на нивата на АЛАТ (40-72 % от пациентите), до индуциране на HBeAg сероконверсия [изчезване на HBeAg и на HBV ДНК с поява на антитела срещу HBeAg (установено с конвенционална проба) при 16-18 % от пациентите], до подобряване на чернодробната хистологична картина (при 38-52 % от пациентите е наблюдавано намаляване на индекса на хистологична активност по Knodell [NAI]  $\geq 2$  точки) и до забавяне прогресията на фиброзата (3-17 % от пациентите) и прогресията към цироза.

Продължителното лечение с ламивудин за период от 2 години при пациенти, при които по време на първоначалните едногодишни контролирани проучвания не е настъпила HBeAg сероконверсия, е довело до допълнително подобряване на мостовата фиброза. Подобрене по отношение на възпалението на черния дроб е наблюдавано при 41/82 (50 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV и при 40/56 (71 %) от пациентите без YMDD мутантен HBV. Подобрене на мостовата фиброза е наблюдавано при 19/30 (63 %) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В и при 22/44 (50 %) от пациентите с мутантната форма. При пет процента (3/56) от пациентите без YMDD мутант и 13 % (11/82) от пациентите с YMDD мутант

чернодробното възпаление се е влошило в сравнение със състоянието преди лечението. Прогресиране към цироза е установено при 4/68 (6 %) от пациентите с YMDD мутант и при никой от пациентите без мутантна форма.

В продължително клинично проучване при пациенти от азиатски произход (NUCB3018), нивата на сероконверсия на HBeAg и на нормализиране на нивата на АЛАТ в края на 5-годишния период на проучването са били съответно 48 % (28/58) и 47 % (15/32). Нивата на сероконверсия на HBeAg са били повишени при пациенти с повишени нива на АЛАТ; при 77 % (20/26) от пациентите с нива на АЛАТ от преди лечението > 2 x ULN е наблюдавана сероконверсия. В края на петата година при всички пациенти нивата на HBV ДНК са били или нерегистрируеми или по-ниски от нивата преди започване на лечението.

Допълнителните резултати от проучването по отношение на статуса на YMDD мутантните форми са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2: Резултати за ефикасността за 5 години по отношение на статуса на YMDD (Азиатско проучване) NUCB3018**

<i>Статус на YMDD мутантен HBV</i>	<b>Лица, % (брой)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	He-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg сероконверсия</u></b>		
- Всички пациенти	38 (15/40)	72 (13/18)
- Пациенти с изходни нива на АЛАТ ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Пациенти с изходно ниво на АЛАТ > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Нерегистрируема HBV ДНК</u></b>		
- Изходно ниво <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Седмица 260 <sup>4</sup>		
отрицателни	8 (2/25)	0
положителни < изходно ниво	92 (23/25)	100 (4/4)
положителни > изходно ниво	0	0
<b><u>Нормализиране на АЛАТ</u></b>		
- Изходни нива норма		
над нормата	28 (11/40)	33 (6/18)
	73 (29/40)	67 (12/18)
- Седмица 260 норма		
над нормата < изходно ниво	46 (13/28)	50 (2/4)
над нормата > изходно ниво	21 (6/28)	0
	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Пациентите, определени като YMDD мутанти са били тези с ≥ 5 % YMDD мутантни HBV при изследване всяка година през 5-годишния период. Като не-YMDD мутантни са определени пациентите с > 95 % див тип на HBV при изследване всяка година през 5-годишния период на проучването

2 Горна граница на нормата

3 Хибридизационен тест Abbott Genostics solution (LLOD < 1,6 pg/ml)

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

Сравнителни данни по отношение на YMDD статуса има и от оценка на хистологичната картина, но само до третата година. При 18/39 (46 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 9/39 (23 %) влошаване. От пациентите без мутантната форма при 20/27 (74 %) е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 2/27 (7 %) влошаване.

След сероконверсията на HBeAg серологичният отговор и клиничната ремисия след спирането на ламивудин обикновено са дълготрайни. Въпреки това, може да се наблюдава рецидив след сероконверсия. В едно дългосрочно проследяващо проучване на пациенти, които са имали предхождаща сероконверсия и са преустановили приема на ламивудин, при 39 % от тях е настъпил късен вирусологичен рецидив. Поради тази причина след HBeAg сероконверсия пациентите трябва да се проследяват периодично, за да се установи дали се поддържат серологичният и клиничният отговор. При пациенти, които не поддържат постоянен серологичен отговор, трябва да се обмисли повторно подлагане на лечение с ламивудин или с алтернативно антиретровирусно средство за възобновяване на клиничния контрол върху инфекцията с HBV.

При пациенти, проследени за период до 16 седмици след преустановяване на лечението след 1 година, покачване на нивата на АЛАТ след лечението е наблюдавано по-често при пациентите, които са приемали ламивудин в сравнение с тези, приемали плацебо. Таблица 3 сравнява покачванията на нивата на АЛАТ за периода между 52-та и 68-та седмица при пациентите, преустановили лечението с ламивудин в 52-та седмица и пациентите, приемали плацебо по време на терапевтичния курс в същите проучвания. Броят на пациентите, при които след лечението е наблюдавано повишение на нивата на АЛАТ (ALT) във връзка с повишаване на нивата на билирубина, е бил малък и сходен в групите, приемащи ламивудин или плацебо.

**Таблица 3: Повишаване на нивата на АЛАТ след лечението в 2 плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти**

Абнормна стойност	Пациенти с покачване на нивата на АЛАТ/ Пациенти с наблюдение*	
	Ламивудин	Плацебо
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
АЛАТ $\geq$ 3 пъти изходното ниво <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и абсолютна стойност на АЛАТ > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и билирубин > 2 пъти ULN и $\geq$ 2 пъти изходното ниво	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\* Всеки пациент може да бъде представен в една или повече категории.

<sup>†</sup> Сравнимо със степен 3 токсичност съгласно променените критерии на СЗО.

ULN = Upper limit of normal = Горна граница на стойностите в норма.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg*

Първоначалните данни показват, че ефикасността на ламивудин при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg, е подобна на тази при позитивните за HBeAg пациенти с хроничен хепатит В, като при 71 % от пациентите HBV ДНК е подтисната под нивото, което може да се определи с проба, при 67 % АЛАТ се е нормализирал и при 38 % е имало подобрене на НАI след една година лечение. Вирусната репликация се е подновила при по-голяма част от пациентите (70 %) след прекъсване на лечението с ламивудин. Наличните данни са от продължително проучване при лечение с ламивудин на HBeAg негативни пациенти (NUCAB3017). След две години лечение в това проучване са наблюдавани нормализирани на стойностите на АЛАТ и нерегистрируема HBV ДНК, съответно при 30/69 (43 %) и 32/68 (47 %) от пациентите, както и подобрене на некроинфламаторния индекс при 18/49 (37 %) от

пациентите. От пациентите без YMDD мутантен HBV при 14/22 (64 %) е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 1/22 (5 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При 4/26 (15 %) от пациентите с мутантна форма е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 8/26 (31 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При никой от пациентите от двете групи не е наблюдавана прогресия до цироза.

*Честота на появата на YMDD мутантен HBV и влиянието му върху отговора към лечението*  
Монотерапията с ламивудин води до селектиране на YMDD мутантен HBV при приблизително 24 % от пациентите след една година лечение, като броят им се увеличава до 69 % след 5 години лечение. Развитието на YMDD мутантен HBV е свързано с намален отговор към лечението при някои пациенти, което се установява по повишените нива на HBV ДНК и на АЛАТ спрямо стойностите, наблюдавани преди това по време на лечението, прогресия на признаците и симптомите на чернодробно заболяване и/или влошаване на некротично-възпалителните промени в черния дроб. Като се има предвид рискът от YMDD мутантен HBV, поддържане на монотерапия с ламивудин не е подходящо при пациенти с откриваема серумна HBV ДНК на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 4.4).

В двойно-сляпо проучване при пациенти с хроничен хепатит В с YMDD мутантен HBV и компенсирано чернодробно заболяване (NUC20904), при които е установен намален вирусологичен и биохимичен отговор към ламивудин (n=95), прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до средно намаляване на HBV ДНК от 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml в сравнение със средното повишаване от 0,3 log<sub>10</sub> копия/ml при пациентите на монотерапия с ламивудин. Нормализиране на нивата на АЛАТ е наблюдавано при 31 % (14/45) от пациентите на комбинирана терапия спрямо 6 % (3/47) от пациентите, приемали само ламивудин. Вирусната супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица при пациенти с продължаващо подобрене на вирусологичния и биохимичния отговор.

В едно ретроспективно проучване за определяне на факторите, свързани с HBV ДНК подобрението, 159 HBeAg-позитивни пациенти от азиатски произход са лекувани с ламивудин и са проследявани за период с медиана почти 30 месеца. Тези, които са били с нива на HBV ДНК, по-високи от 200 копия/ml на 6-ия месец (24 седмици) от лечението с ламивудин, са с 60 % вероятност за развитие на YMDD мутант в сравнение с 8 % от тези с HBV ДНК нива под 200 копия/ml на 24-тата седмица от терапията с ламивудин. Рискът за развитие на YMDD мутант е 63% срещу 13% с гранична стойност от 1 000 копия/ml (NUCB3009 и NUCB3018).

#### *Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване*

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване плацебо контролираните проучвания са приети за неподходящи и не са провеждани. В неконтролирани проучвания, при които ламивудин е прилаган преди и по време на трансплантация, е наблюдавано ефективно подтискане на HBV ДНК и нормализиране на стойностите на АЛАТ. След продължаване на лечението с ламивудин след чернодробната трансплантация е установено намаляване реинфектирането на присадката с HBV, повишаване на изчезването на HBeAg и ниво на преживяемост от 76 % до 100 % в рамките на 1 година.

Както е предвиждано във връзка с едновременната имуносупресия, честотата на поява на YMDD мутантен HBV след 52 седмици е била по-висока (36 %-64 %) при популацията с чернодробна трансплантация в сравнение с имунокомпетентните пациенти с хроничен хепатит В (14 %-32 %).

В отвореното рамо на проучването NUC20904 са включени 40 пациенти (HBeAg негативни или HBeAg позитивни) с декомпенсирано чернодробно заболяване или с рекурентен HBV след чернодробна трансплантация и YMDD мутантен HBV. Прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до намаление на HBV ДНК с медиана 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml. След една година лечение е

наблюдавано и подобрене на чернодробната функция. Тази степен на вирусна супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица и повечето пациенти са с подобрени маркери за чернодробна функция и продължават да получават клинична полза.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза или цироза*

При плацебо контролирано проучване при 651 пациенти с клинично компенсирани хроничен хепатит В и хистологично потвърдена фиброза или цироза, лечението с ламивудин (средна продължителност 32 месеца) намалява значително степента на цялостна прогресия на заболяването (34/436, 7,8 % за ламивудин спрямо 38/215, 17,7 % за плацебо,  $p=0,001$ ). Това е определено по значителното намаляване на броя пациенти с повишен индекс по Child-Pugh (15/436, 3,4 % спрямо 19/215, 8,8 %,  $p=0,023$ ) или с развитие на хепатоцелуларен карцином (17/436, 3,9 % спрямо 16/215, 7,4 %,  $p=0,047$ ). Степента на цялостна прогресия на заболяването в групата на ламивудин е била по-висока при лицата с регистрируем YMDD мутантен HBV (23/209, 11 %) в сравнение с тези без регистрируем YMDD мутантен HBV (11/221, 5 %). Въпреки това, прогресията на заболяването при лицата с YMDD вариантна форма в групата на ламивудин е била по-ниска от прогресията в плацебо групата (съответно 23/209, 11 % спрямо 38/214, 18 %). По време на проучването потвърдена HBeAg сероконверсия е наблюдавана при 47 % (118/252) от пациентите на лечение с ламивудин, а HBV ДНК се е негативирала при 93 % (320/345) от приемащите ламивудин (VERSANT [версия 1], тест бДНК, LLOD < 0,7 MEq/ml).

#### *Опит при деца и юноши*

Ламивудин е приложен на деца и юноши с компенсирани хроничен хепатит В в плацебо контролирано проучване при 286 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Тази популация е била съставена предимно от деца с лекостепенен хепатит В. При деца от 2 до 11 години е прилагана доза от 3 mg/kg веднъж дневно (до максимална дневна доза 100 mg), а при юноши на и над 12 години е прилагана доза от 100 mg веднъж дневно. Необходимо е тази доза да бъде допълнително потвърдена. Разликата в нивата на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и HBV ДНК, с откриване на HBeAb) между плацебо и ламивудин не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива съответно 13 % (12/95) срещу 22 % (42/191);  $p=0,057$ ). Честотата на YMDD мутантен HBV е била сходна с наблюдаваната при възрастни, като е варираща от 19 % на седмица 52 до 45 % при пациенти, лекувани продължително за 24 месеца.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ламивудин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и след перорален прием при възрастни нормално достига бионаличност между 80 и 85 %. Средното време ( $t_{max}$ ) за достигане на максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) е около 1 час след приемане през устата. При прием в терапевтични дози, т.е. 100 mg веднъж дневно,  $C_{max}$  е около 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , като най-ниските измерени стойности са 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Едновременният прием на ламивудин с храна води до забавяне на  $t_{max}$  и по-ниски стойности на  $C_{max}$  (понижаване с до 47 %). Въпреки това, абсорбираното количество ламивудин не се променя (данните са взети при измерване на AUC). По тази причина ламивудин може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Проведени са проучвания при интравенозно приложение на ламивудин, при които е установено, че средният обем на разпределение е около 1,3 l/kg. При серумни концентрации надвишаващи терапевтичните, графично фармакокинетиката на ламивудин представлява права линия. Установява се слабо свързване с плазмените протеини (албумин).

Ограничени данни показват, че ламивудин навлиза в централната нервна система и достига церебро-спиналната течност (CSF). Средното съотношение концентрация в ликвор към серумна концентрация, от 2 до 4 часа след перорален прием, е приблизително 0,12.

### Биотрансформация

Ламивудин се екскретира непроменен предимно чрез бъбреците. Съществува малка възможност за метаболитни взаимодействия с ламивудин, поради факта, че лекарството се свързва слабо с плазмените протеини и само малка част от приетата доза (5-10 %) ламивудин се метаболизира в черния дроб.

### Елиминиране

Средната стойност на системния клирънс на ламивудин е приблизително 0,3 l/h/kg. Елиминационният полуживот е от 5 до 7 часа. Ламивудин се екскретира предимно през бъбреците непроменен, чрез гломерулна филтрация и активна секреция (органична катионна транспортна система). Около 70 % от приетия ламивудин се екскретира през бъбреците.

### Специални групи пациенти

В проучвания при пациенти с бъбречно увреждане е установено, че елиминирането на ламивудин е забавено при нарушена бъбречна функция. Необходимо е намаляване на дозата при креатининов клирънс под 50 ml/min (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ламивудин не се променя в резултат на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на ламивудин при пациенти, подложени на чернодробна трансплантация. Те показват, че нарушението на чернодробната функция не повлиява значително фармакокинетиката на ламивудин, освен в случаи, когато се съпътства от нарушена бъбречна функция.

При пациенти в старческа възраст фармакокинетичният профил на ламивудин предполага, че нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху системната експозиция на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 50 ml/min (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проведени проучвания при животни с прием на високи дози ламивудин, не се установява органна токсичност. При най-високите дозови нива се повлияват слабо показателите на бъбречната и чернодробната функция, като в редки случаи се установява намаление на теглото на черния дроб. Намаляването на броя на еритроцитите и неутрофилите са ефектите, за които е най-вероятно да са от клинично значение. По време на клиничните проучвания тези събития не са наблюдавани често.

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 60-70 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че ламивудин не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

При проучвания върху репродуктивността при животни е установено, че няма данни за тератогенност на ламивудин, както и за ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Ламивудин предизвиква повишаване на честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при прилагане на бременни зайци при нива на експозиция, подобни на постиганатите при хора. Не са установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции.

Резултатите от проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове за дълъг период от време не са показали канцерогенен потенциал за ламивудин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза (20 % w/v)  
Метил парахидроксибензоат (E218)  
Пропил парахидроксибензоат (E216)  
Лимонена киселина (безводна)  
Пропилен гликол  
Натриев цитрат  
Изкуствен яagodов аромат  
Изкуствен бананов аромат  
Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След първо отваряне: 1 месец

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Картонени кутии, съдържащи 240 ml перорален разтвор на ламивудин в непрозрачна бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова защитена от деца запушалка. Опаковката съдържа също полиетиленов адаптор за апликатор и перорален апликатор от 10 ml, съставен от полипропиленов резервоар (градуиран в ml) и полиетиленово бутало.

Осигурен е перорален апликатор за точно измерване на предписаната доза перорален разтвор.

### **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/114/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 юли 1999 г.

Дата на последно подновяване: 23 юни 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Филмирана таблетка:

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Великобритания

или

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

Перорален разтвор:

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

или

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

или

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ТАБЛЕТКИТЕ:** кутия с 28 таблетки, кутия с 84 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeffix 100 mg филмирани таблетки  
Ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zeffix 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
кутия с 28 таблетки, кутия с 84 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeffix 100 mg таблетки  
Ламивудин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА С ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeffix 5 mg/ml перорален разтвор  
Ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки милилитър перорален разтвор съдържа 5 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:  
захар (захароза), консерванти: метил парахидроксibenзоат (E218) и пропил парахидроксibenзоат (E216).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Всяка бутилка съдържа 240 ml перорален разтвор.  
Опаковката съдържа перорален апликатор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли един месец след първото отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/114/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zeffix 5 mg/ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeffix 5 mg/ml перорален разтвор  
Ламивудин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки милилитър перорален разтвор съдържа 5 mg ламивудин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:  
захар (захароза), консерванти: метил парахидроксибензоат (E218) и пропил парахидроксибензоат (E216).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Всяка бутилка съдържа 240 ml перорален разтвор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли един месец след първото отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/114/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Zeffix 100 mg филмирани таблетки Ламивудин (Lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Zeffix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeffix
3. Как да приемате Zeffix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zeffix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zeffix и за какво се използва

Активното вещество в Zeffix е ламивудин.

#### Zeffix се използва за лечение на дългосрочна (хронична) инфекция с вируса на хепатит В при възрастни.

Zeffix е противовирусно лекарство, което потиска вируса на хепатит В и принадлежи към група лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НАИОТ)*.

Вирусът на хепатит В инфектира черния дроб и причинява дългосрочна (хронична) инфекция, като може да доведе до чернодробно увреждане. Zeffix може да се използва при хора, чийто черен дроб е увреден, но все пак функционира нормално (компенсирано чернодробно заболяване) и в комбинация с други лекарства при хора, чийто черен дроб е увреден и не функционира нормално (декомпенсирано чернодробно заболяване).

Лечението със Zeffix може да намали броя на вирусните хепатит В частици в организма. Това намалява уврежданията на черния дроб и подобрява неговата функция. Не всички хора отговарят на лечението със Zeffix еднакво. Вашият лекар ще проследява ефективността на лечението Ви чрез редовно изследване на кръвта.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeffix

##### Не приемайте Zeffix:

- ако сте **алергични** към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка б*).

→ **Обърнете се към Вашия лекар**, ако смятате, че това се отнася за Вас.

##### Предупреждения и предпазни мерки

При някои хора, приемащи Zeffix или други подобни лекарства, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако някога сте имали друг вид **чернодробно заболяване** като хепатит С

- ако сте с голямо **наднормено тегло** (особено ако сте жена).
- ➔ **Обсъдете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.** Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4** за повече информация относно рисковете.

**Не спирайте приема на Zeffix** без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като съществува риск хепатитът да се влоши. След спиране на лечението трябва да останете под лекарско наблюдение за най-малко четири месеца. Ще Ви се взимат кръвни проби, за да се установи дали има повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да означава увреждане на черния дроб. Вижте точка 3 за повече информация относно това, как да приемате Zeffix.

### **Пазете другите хора**

Хепатит В инфекцията се предава чрез сексуален контакт с някой, който е инфектиран, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Zeffix не може да спре предаването на инфекцията на други хора. За да предпазите други хора от заразяване с вируса на хепатит В:

- **Използвайте презерватив**, когато имате орален полов контакт или полов контакт с проникване.
- **Не създавайте риск от предаване по кръвен път** - например, не разменяйте игли.

### **Други лекарства и Zeffix**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение със Zeffix.

### **Следните лекарства не трябва да се приемат едновременно със Zeffix:**

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин, използвани за лечение на **НІV инфекция** (наричана още инфекция с вируса на СПИН)
- емтрицитабин, използван за лечение на **НІV** или **хепатит В инфекция**
- кладрибин, използван за лечение на **космато клетъчна левкемия**.

➔ **Уведомете Вашия лекар**, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

### **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

➔ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Zeffix по време на Вашата бременност.

Не спирайте лечението със Zeffix без съвета на Вашия лекар.

### **Кърмене**

Zeffix може да премине в кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите:

➔ **Консултирайте се с Вашия лекар**, преди да приемате Zeffix.

### **Шофиране и работа с машини**

Zeffix може да предизвика умора, което да засегне Вашата способност за шофиране или работа с машини.

➔ Не шофирайте или не работете с машини, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.



### 3. Как да приемате Zeffix

**Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Поддържайте редовна връзка с Вашия лекар**

Zeffix помага за контролиране на Вашата хепатит В инфекция. Трябва да приемате лекарството всеки ден, за да контролирате инфекцията и да възпрепятствате влошаване на Вашето заболяване.

➔ **Поддържайте редовна връзка с Вашия лекар и не спирайте приема на Zeffix без консултация с лекаря.**

#### **Каква доза да приемате**

**Обичайната доза Zeffix е една таблетка (100 mg ламивудин) веднъж дневно.**

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза. Има Zeffix под формата на перорален разтвор за хора, които имат нужда от по-ниска доза от обичайната или за хора, които не могат да приемат таблетки.

➔ **Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася за Вас.**

Ако вече приемате друго лекарство, което съдържа ламивудин, за лечение на HIV инфекция, Вашият лекар ще продължи лечението с по-високата доза (обикновено 150 mg два пъти дневно), тъй като дозата на ламивудин в Zeffix (100 mg) не е достатъчна за лечение на HIV инфекцията. Ако се планира промяна на лечението Ви за HIV, обсъдете тази промяна с Вашия лекар преди това.

Поглъщайте таблетката цяла с малко вода. Zeffix може да се приема със или без храна.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Zeffix**

Ако случайно сте приели прекалено висока доза Zeffix, вероятността това да причини сериозни проблеми е малка. Ако случайно приемете прекалено висока доза, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ за допълнителен съвет.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Zeffix**

Ако сте пропуснали да приемете някоя доза от лекарството, приемете я веднага, след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Не спирайте приема на Zeffix**

Не трябва да спирате приема на Zeffix, без да сте се консултирали с Вашия лекар. Има риск от влошаване на Вашия хепатит (*вижте точка 2*). Когато спрете приема на Zeffix, Вашият лекар ще Ви проследява за най-малко четири месеца, за да провери за евентуални проблеми. Това означава взимане на кръвни проби, за да се провери евентуално повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да показва увреждане на черния дроб.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани често по време на клиничните проучвания със Zeffix са умора, инфекции на дихателните пътища, неприятно усещане в гърлото, главоболие, дискомфорт и болки в стомаха, гадене, повръщане и диария, покачване на нивото на чернодробните ензими и на ензими, произвеждани в мускулите (*вижте по-долу*).

### Алергична реакция

Алергичните реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти). Признаците включват:

- подуване на клепачите, лицето или устните
- затруднено преглъщане или дишане.

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите тези симптоми. Спрете приема на Zeffix.**

### Нежелани реакции, за които се счита че са причинени от Zeffix

**Много честа нежелана реакция** (може да засегне **повече от 1 на 10** пациенти), която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- повишаване на нивото на някои чернодробни ензими (*трансаминази*), което може да е признак за възпаление или увреждане на черния дроб.

**Честа нежелана реакция** (може да засегне **до 1 на 10** пациенти) е:

- мускулно схващане и мускулни болки
- кожен обрив или уртикария, където и да е по тялото.

**Честа нежелана реакция**, която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- повишаване на нивата на ензим, произвеждан в мускулите (*креатин фосфокиназа*), което може да е признак за тъканно увреждане.

**Много рядка нежелана реакция** (може да засегне до 1 на 10 000 пациенти) е:

- лактатна ацидоза (по-голямо количество млечна киселина в кръвта).

### Други нежелани реакции

Други нежелани реакции са наблюдавани при много малък брой хора, но точната им честота не е известна.

- разпадане на мускулната тъкан
- влошаване на чернодробното заболяване след спиране приема на Zeffix или по време на лечението, ако вирусът на хепатит В стане резистентен на Zeffix. Това може да бъде с фатален изход при някои хора.

Нежелана реакция, която може да се наблюдава в кръвните изследвания, е:

- понижаване на броя на клетките, които участват в кръвосъсирването (*тромбоцитопения*).

### Ако получите някаква нежелана реакция

➔ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Zeffix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера.

Да не се съхранява над 30 °С.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Zeffix**

Активното вещество е ламивудин. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин.

Другите съставки са: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид, макрогол 400, полисорбат 80, синтетичен жълт и червен железен оксид.

### **Как изглежда Zeffix и какво съдържа опаковката**

Zeffix филмирани таблетки се предлага в защитени срещу отваряне опаковки, съдържащи блистери от фолио с 28 или 84 таблетки. Таблетките са двойноизпъкнали, светлокафяви на цвят, с форма на капсула и гравирани надпис “GX CG5” върху едната страна.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

#### **Производител**

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Великобритания

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**или**

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **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

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

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

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

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline 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

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**  
GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

**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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

### **Zeffix 5 mg/ml перорален разтвор** Ламивудин (Lamivudine)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Zeffix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeffix
3. Как да приемате Zeffix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zeffix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Zeffix и за какво се използва**

Активното вещество в Zeffix е ламивудин.

**Zeffix се използва за лечение на дългосрочна (хронична) инфекция с вируса на хепатит В при възрастни.**

Zeffix е противовирусно лекарство, което потиска вируса на хепатит В и принадлежи към група лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НАИОТ)*.

Вирусът на хепатит В инфектира черния дроб и причинява дългосрочна (хронична) инфекция, като може да доведе до чернодробно увреждане. Zeffix може да се използва при хора, чийто черен дроб е увреден, но все пак функционира нормално (компенсирано чернодробно заболяване) и в комбинация с други лекарства при хора, чийто черен дроб е увреден и не функционира нормално (декомпенсирано чернодробно заболяване).

Лечението със Zeffix може да намали броя на вирусните хепатит В частици в организма. Това намалява уврежданията на черния дроб и подобрява неговата функция. Не всички хора отговарят на лечението със Zeffix еднакво. Вашият лекар ще проследява ефективността на лечението Ви чрез редовно изследване на кръвта.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeffix**

##### **Не приемайте Zeffix:**

- ако сте **алергични** към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка б*).

→ **Обърнете се към Вашия лекар**, ако смятате, че това се отнася за Вас.

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

При някои хора, приемащи Zeffix или други подобни лекарства, рискът от сериозни нежелани

реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако някога сте имали друг вид **чернодробно заболяване** като хепатит С
- ако сте с голямо **наднормено тегло** (особено ако сте жена).

→ **Обсъдете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.** Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4** за повече информация относно рисковете.

**Не спирайте приема на Zeffix** без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като съществува риск хепатитът да се влоши. След спиране на лечението трябва да останете под лекарско наблюдение за най-малко четири месеца. Ще Ви се взимат кръвни проби, за да се установи дали има повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да означава увреждане на черния дроб. Вижте точка 3 за повече информация относно това, как да приемате Zeffix.

### Пазете другите хора

Хепатит В инфекцията се предава чрез сексуален контакт с някой, който е инфектиран, или чрез заразена кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Zeffix не може да спре предаването на инфекцията на други хора. За да предпазите други хора от заразяване с вируса на хепатит В:

- **Използвайте презерватив**, когато имате орален полов контакт или полов контакт с проникване.
- **Не създавайте риск от предаване по кръвен път** - например, не разменяйте игли.

### Други лекарства и Zeffix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение със Zeffix.

**Следните лекарства не трябва да се приемат едновременно със Zeffix:**

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин, използвани за лечение на **НIV инфекция** (наричана още инфекция с вируса на СПИН)
- емтрицитабин, използван за лечение на **НIV** или **хепатит В инфекция**
- кладрибин, използван за лечение на **косматоклетъчна левкемия**.

→ **Уведомете Вашия лекар**, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

### Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на Zeffix по време на Вашата бременност.

Не спирайте лечението със Zeffix без съвета на Вашия лекар.

### Кърмене

Zeffix може да премине в кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите:

→ **Консултирайте се с Вашия лекар**, преди да приемате Zeffix.

### Шофиране и работа с машини

Zeffix може да предизвика умора, което да засегне Вашата способност за шофиране или работа с машини.

→ Не шофирайте или не работете с машини, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

## **Zeffix съдържа захар и консерванти**

Ако страдате от диабет, моля да имате предвид, че всяка доза Zeffix (100 mg = 20 ml) съдържа 4 g захароза.

Zeffix съдържа захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, трябва да се свържете с него преди да започнете да приемате Zeffix. Захарозата може да увреди зъбите.

Zeffix съдържа и консерванти (*парахидроксибензоати*), които могат да причинят алергична реакция (най-вероятно забавена).

### **3. Как да приемате Zeffix**

**Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Поддържайте редовна връзка с Вашия лекар**

Zeffix помага за контролиране на Вашата хепатит В инфекция. Трябва да приемате лекарството всеки ден, за да контролирате инфекцията и да възпрепятствате влошаване на Вашето заболяване.

➔ **Поддържайте редовна връзка с Вашия лекар и не спирайте приема на Zeffix без консултация с лекаря.**

#### **Каква доза да приемате**

**Обичайната доза Zeffix е 20 ml (100 mg ламивудин) веднъж дневно.**

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

➔ **Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася за Вас.**

Ако вече приемате друго лекарство, което съдържа ламивудин, за лечение на HIV инфекция, Вашият лекар ще продължи лечението с по-високата доза (обикновено 150 mg два пъти дневно), тъй като дозата на ламивудин в Zeffix (100 mg) не е достатъчна за лечение на HIV инфекцията. Ако се планира промяна на лечението Ви за HIV, обсъдете тази промяна с Вашия лекар преди това.

Zeffix може да се приема със или без храна.

**Вижте схемата и инструкциите след точка 6 в тази листовка за измерване и приемане на точната доза от лекарството.**

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Zeffix**

Ако случайно сте приели прекалено висока доза Zeffix, вероятността това да причини сериозни проблеми е малка. Ако случайно приемете прекалено висока доза, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ за допълнителен съвет.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Zeffix**

Ако сте пропуснали да приемете някоя доза от лекарството, приемете я веднага, след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Не спирайте приема на Zeffix**

Не трябва да спирате приема на Zeffix без да сте се консултирали с Вашия лекар. Има риск от влошаване на Вашия хепатит (*вижте точка 2*). Когато спрете приема на Zeffix, Вашият лекар ще Ви проследява за най-малко четири месеца, за да провери за евентуални проблеми. Това



означава взимане на кръвни проби, за да се провери евентуално повишаване на нивата на чернодробните ензими, което може да показва увреждане на черния дроб.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, докладвани често по време на клиничните проучвания със Zeffix са умора, инфекции на дихателните пътища, неприятно усещане в гърлото, главоболие, дискомфорт и болки в стомаха, гадене, повръщане и диария, покачване на нивото на чернодробните ензими и на ензими, произвеждани в мускулите (*вижте по-долу*).

##### Алергична реакция

Алергичните реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти). Признаците включват:

- подуване на клепачите, лицето или устните
  - затруднено преглъщане или дишане.
- ➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар**, ако получите тези симптоми. **Спрете приема на Zeffix.**

##### Нежелани реакции, за които се счита че са причинени от Zeffix

**Много честа нежелана реакция** (може да засегне **повече от 1 на 10** пациенти), която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- повишаване на нивото на някои чернодробни ензими (*трансаминази*), което може да е признак за възпаление или увреждане на черния дроб.

**Честа нежелана реакция** (може да засегне **до 1 на 10** пациенти) е:

- мускулно схващане и мускулни болки
- кожен обрив или уртикария, където и да е по тялото.

**Честа нежелана реакция**, която може да се наблюдава в кръвните изследвания е:

- повишаване на нивата на ензим, произвеждан в мускулите (*креатин фосфокиназа*), което може да е признак за тъканно увреждане.

**Много рядка нежелана реакция** (може да засегне до 1 на 10 000 пациенти) е:

- лактатна ацидоза (по-голямо количество млечна киселина в кръвта).

##### Други нежелани реакции

Други нежелани реакции са наблюдавани при много малък брой хора, но точната им честота не е известна.

- разпадане на мускулната тъкан
- влошаване на чернодробното заболяване след спиране приема на Zeffix или по време на лечението, ако вирусът на хепатит В стане резистентен на Zeffix. Това може да бъде с фатален изход при някои хора.

Нежелана реакция, която може да се наблюдава в кръвните изследвания, е:

- понижаване на броя на клетките, които участват в кръвосъсирването (*тромбоцитопения*).

##### Ако получите някаква нежелана реакция

➔ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Zeffix**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка.

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се изхвърли един месец след отваряне на опаковката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Zeffix**

Активното вещество е ламивудин. Всеки милилитър от пероралния разтвор съдържа 5 mg ламивудин.

Другите съставки са: захароза, метил парахидроксибензоат (E218), пропил парахидроксибензоат (E216), лимонена киселина, пропилен гликол, натриев цитрат, изкуствен ягодов аромат, изкуствен бананов аромат, пречистена вода.

#### **Как изглежда Zeffix и какво съдържа опаковката**

Zeffix перорален разтвор се предлага в картонени кутии, съдържащи бяла полиетиленова бутилка със защитена от деца капачка. Разтворът е прозрачен, безцветен до бледожълт на цвят с вкус на ягода/банан. Бутилката съдържа 240 ml разтвор на ламивудин (5 mg/ml). Опаковката съдържа градуиран в ml перорален апликатор и адаптор за апликатора, който трябва да се постави в бутилката преди употреба.

**Производител**

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

или

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

или

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

**Притежател на разрешението  
за употреба**

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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  
diam@gsk.com

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**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

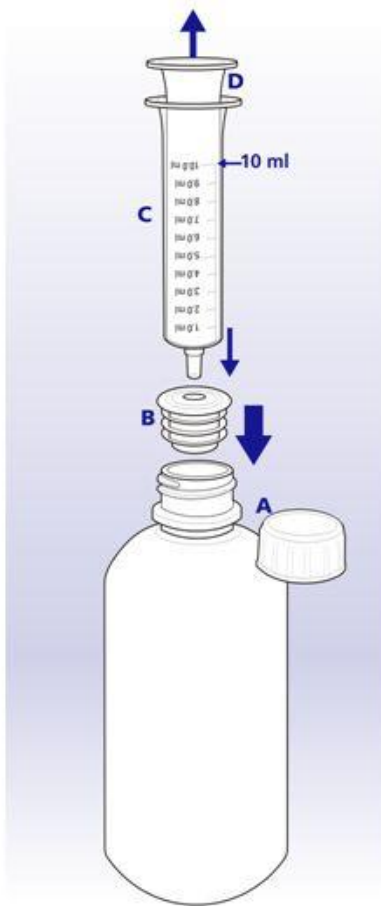
**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## Как да измерите дозата и да приемете лекарството



За да измерите точно дозата, използвайте пероралния апликатор, наличен в опаковката (*вижте също Точка 3*).

Когато се напълни, апликаторът съдържа **10 ml** разтвор.

1. **Отстранете защитената от деца капачка на бутилката (A).** Пазете я на безопасно място.
2. Дръжте бутилката. **Притиснете силно адаптора (B) към гърлото на бутилката докрай.**
3. **Поставете апликатора (C) стабилно в адаптора.**
4. Обърнете бутилката с дъното нагоре.
5. **Издърпайте буталото на апликатора (D),** докато изтеглите първата част от Вашата доза.
6. Обърнете бутилката с дъното надолу. **Извадете апликатора от адаптора.**
7. **Поставете апликатора в устата си** срещу вътрешната част на бузата. **Натиснете бавно буталото,** за да осигурите време за преглъщане. **Не натискайте много силно,** защото силната струя, насочена към задната част на гърлото може да Ви задави.
8. **Повторете стъпки от 3 до 7** в същия ред до приемане на цялата доза. Например, ако дозата Ви е 20 ml, трябва да примете 2 пълни апликатора с лекарство.
9. **Извадете апликатора от бутилката** и го **измийте** добре с чиста вода. Оставете го да изсъхне напълно преди да го използвате отново. Оставете адаптора в бутилката.
10. **Затворете плътно бутилката с капачката.**