

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Χρώματος καραμελέ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σχήματος καψακίου, αμφίκυρτα με διαστάσεις περίπου 11mm x 5 mm και χαραγμένο το “GX CG5” στην μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zeffix ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο με ενδείξεις ενεργού αναπαραγωγής του ιού, σταθερά αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ορού και ιστολογικές ενδείξεις ενεργού ηπατικής φλεγμονής και / ή ίνωσης. Η έναρξη της θεραπείας με λαμβουδίνη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση εναλλακτικού αντικού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό αντίστασης, δεν είναι δυνατή ή κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη ανοχή στη λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Zeffix θα πρέπει να ξεκινάει από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικες:

Η συνιστώμενη δόση του Zeffix είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, η λαμβουδίνη θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα, χωρίς διασταυρούμενη ανοχή στη λαμβουδίνη, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανοχής και για να επιτευχθεί γρήγορη ιολογική καταστολή.

Διάρκεια αγωγής: Η ιδανική διάρκεια θεραπείας είναι άγνωστη.

- Σε ασθενείς με θετικό HbeAg, η αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) χωρίς κίρρωση θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά την επιβεβαίωση της ορομετατροπής του HBeAg (εξαφάνιση του HBeAg και του HBV DNA και ανίχνευση HbeAb), για να περιοριστεί ο κίνδυνος ιολογικής υποτροπής, ή έως την ορομετατροπή του HbsAg αλλιώς υπάρχει απώλεια της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA στον ορό θα

πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε καθυστερημένης ιολογικής υποτροπής.

- Σε ασθενείς με αρνητικό HBeAg XHB (προπυρηνικά μεταλλαγμένο) χωρίς κίρρωση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή των HBs αλλιώς υπάρχει ένδειξη απώλειας της αποτελεσματικότητας. Με την παρατεταμένη θεραπεία, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για την επιβεβαίωση ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.
- Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση και σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος, δεν συνιστάται διακοπή της αγωγής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση διακοπής της λαμβουδίνης, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, για ένδειξη υποτροπιάζουσας ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αντοχή

Σε ασθενείς με XHB με είτε θετικό HbeAg είτε αρνητικό HbeAg, η ανάπτυξη μετάλλαξης στη YMDD περιοχή (τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτάμη-ασπαρτάμη) του HBV μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση στη λαμβουδίνη, η οποία φαίνεται από την αύξηση του HBV DNA και της ALT στα προ της θεραπείας επίπεδα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία λαμβουδίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη βάσει των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών εάν το HBV DNA ορού παραμένει ανιχνεύσιμο από τις 24 εβδομάδες θεραπείας και μετά (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί με τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμβουδίνη ή με το συνδυασμό λαμβουδίνη-ζιδοβοδίνη, η δόση της λαμβουδίνης που συνταγογραφείται για τη λοίμωξη HIV (συνήθως 150 mg / δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης. Επομένως η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min. Όταν απαιτούνται δόσεις μικρότερες των 100 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το Zeffix πόσιμο διάλυμα (βλέπε παρακάτω Πίνακα 1).

Πίνακας 1 : Δοσολογία του Zeffix σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική κάθαρση.

Κάθαρση κρεατινίνης ml/min	Δόση εφόδου του πόσιμου διαλύματος Zeffix *	Δόση συντήρησης Μία φορά ημερησίως
30 έως < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 έως < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 έως < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix πόσιμο διάλυμα που περιέχει 5 mg/ml λαμβουδίνη.

Διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς που υφίστανται διαλείπουσα αιμοδιύλιση (μικρότερη ή ίση με 4ώρη αιμοδιύλιση, 2-3 φορές την εβδομάδα), δεικνύουν ότι μετά τη μείωση της δόσης εφόδου του Zeffix, ώστε να γίνει διόρθωση της δόσης λόγω της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς, δεν απαιτούνται περαιτέρω δοσολογικές ρυθμίσεις, όσο ο ασθενής υφίσταται αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Από τα δεδομένα ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, που αναμένουν μεταμόσχευση, προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αυτά τα

δεδομένα, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, εκτός εάν συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη, με εξαίρεση τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml / min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zeffix σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για την δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Zeffix μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παροξυσμοί ηπατίτιδας

Παροξυσμοί κατά τη θεραπεία

Αυθόρμητοι παροξυσμοί χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι σχετικά συχνοί και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις της ALT στον ορό. Μετά την έναρξη αντικτικής θεραπείας, τα επίπεδα ALT στον ορό, αυξάνονται σε ορισμένους ασθενείς, καθώς τα επίπεδα HBV DNA στον ορό ελαττώνονται. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις της ALT στον ορό, γενικά δεν συνοδεύτηκαν από αύξηση των συγκεντρώσεων χολερυθρίνης στον ορό ή σημεία ηπατικής αντιρρόπησης.

Σε περιπτώσεις μεγάλης διάρκειας αγωγής, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη υποτύπων του ιού της ηπατίτιδας Β με μειωμένη ευαισθησία στην λαμβουδίνη (μετάλλαξη YMDD του HBV). Σε μερικούς ασθενείς η ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV μπορεί να οδηγήσει σε παροξυσμούς ηπατίτιδας, που κυρίως ανιχνεύεται με διακυμάνσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που έχουν μετάλλαξη YMDD του HBV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης ενός εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη ανοχή στη λαμβουδίνη με βάση της θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παροξυσμοί μετά την διακοπή της θεραπείας

Έχει παρατηρηθεί οξύ παροξυσμός ηπατίτιδας σε ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β και συνήθως ανιχνεύεται με αυξήσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA. Σε ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III με παρακολούθηση που δεν περιείχε δραστική ουσία, η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία (περισσότερο από 3 φορές από την αρχική τιμή) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη (21%) συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (8%). Ωστόσο, η αναλογία ασθενών οι οποίοι μετά τη θεραπεία παρουσίασαν αυξήσεις σχετιζόμενες με την χολερυθρίνη ήταν χαμηλή και παρόμοια και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. (βλέπε Πίνακα 3 στην Παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη, η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία εμφανίστηκε μεταξύ 8 και 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο παρατηρήθηκαν ορισμένες θανατηφόρες περιπτώσεις. Εάν διακοπεί η χορήγηση του Zeffix οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, τόσο κλινικά όσο και με αξιολόγηση λειτουργικών παραμέτρων του ήπατος

στον ορό(επίπεδα ALT και χολερυθρίνης), για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών και ύστεραόπως ενδείκνυται από την κλινική εικόνα.

Παροξυσμοί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Μεταμοσχευθέντες ασθενείς και ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού. Λόγω του οριακού επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας, στους ασθενείς αυτούς η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας με την διακοπή της λαμβουδίνης ή την μείωση της αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή, ακόμη και θανατηφόρο, απώλεια της λειτουργικής αντιρρόπησης. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για κλινικές, ιολογικές και ορολογικές παραμέτρους που συνδέονται με την ηπατίτιδα Β, για την ηπατική και νεφρική λειτουργία τους, και την αντική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον κάθε μήνα) και σε περίπτωση που η θεραπεία διακοπεί για οποιοδήποτε λόγο, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι εργαστηριακές παράμετροι που θα πρέπει να εξετάζονται, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν (κατ' ελάχιστον), ALT του ορού, χολερυθρίνη, λευκωματίνη, άζωτο ουρίας στο αίμα, κρεατινίνη και την ιολογική κατάσταση (αντιγόνο/αντίσωμα του HBV και συγκεντρώσεις στον ορό του HBV DNA, όταν είναι δυνατόν). Οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζονται πιο συχνά όπως αρμόζει.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας με λαμβουδίνη, σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένδειξη επανεμφάνισης της ηπατίτιδας μετά τη θεραπευτική αγωγή.

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές καθυστερημένης έναρξης (υπερτονία, σπασμός, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να είναι παροδικές ή μόνιμες. Κάθε παιδί που εκτίθεται ενδομήτρια σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, θα πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και εργαστηριακά και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως για πιθανή δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε περιπτώσεις που υπάρχουν σχετικά σημεία ή συμπτώματα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά (2 ετών και άνω) και εφήβους με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω περιορισμένων στοιχείων πάντως, η χορήγηση λαμβουδίνης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν ενδείκνυται επί του παρόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατίτιδα Δέλτα ή ηπατίτιδα C

Η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από ηπατίτιδα Δέλτα ή ηπατίτιδα C δεν έχει τεκμηριωθεί και συνιστάται προσοχή.

Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα χρήσης της λαμβουδίνης σε HBeAg αρνητικούς (προ-πυρηνικά μεταλλαγμένους) ασθενείς και σε αυτούς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου. Η λαμβουδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Παρακολούθηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeffix, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Τα επίπεδα ALT του ορού και τα επίπεδα του HBV DNA θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά 3 μήνες και σε ασθενείς θετικούς σε HBeAg θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε 6 μήνες.

Ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV

Για τη θεραπεία ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί από τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμβουδίνη ή με συνδυασμό λαμβουδίνη-ζιδοβουδίνη, η δόση της λαμβουδίνης που συνταγογραφείται για τη μόλυνση από τον ιό HIV (συνήθως 150 mg/δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παράλληλα μολυνθεί από τον HIV αλλά οι οποίοι προς το παρόν δεν χρειάζονται αντιρετροϊκή αγωγή, κατά την διάρκεια της λήψης αποκλειστικά λαμβουδίνης για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας B υπάρχει κίνδυνος μεταλλάξεων του HIV.

Μετάδοση της ηπατίτιδας B

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B από τη μητέρα στο έμβryo, σε εγκύους μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με λαμβουδίνη. Θα πρέπει να ακολουθηθούν οι συνήθεις συνιστώμενες διαδικασίες για την ανοσοποίηση των βρεφών στον ιό της ηπατίτιδας B.

Θα πρέπει να υποδειχθεί στους ασθενείς, ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B σε άλλους και γι' αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Zeffix δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και της περιορισμένης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της σχεδόν πλήρους νεφρικής απομάκρυνσης της αναλλοίωτης ουσίας.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με ενεργό οργανική κατιονική απέκκριση. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική απέκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με το μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Τα φάρμακα τα οποία απεκκρίνονται κυρίως μέσω ενεργού οργανικής ανιονικής οδού, ή μέσω σπειραματικής διήθησης, δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμβουδίνη. Η χορήγηση τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg αύξησε την έκθεση στη λαμβουδίνη κατά 40 %. Η λαμβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της

τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας της λαμβουδίνης.

Μία μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις ανώτατες συγκεντρώσεις (C_{max}) της ζιδοβουδίνης στον ορό (28 %), όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, εν τούτοις η ολική έκθεση (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Η λαμβουδίνη δεν αλληλεπιδρά φαρμακοκινητικά με την α-ιντερφερόνη όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη ταυτόχρονα με τα κοινώς χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ κυκλοσπορίνη Α). Εν τούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες δοκιμές αλληλεπίδρασης.

Εμτρισιταβίνη

Λόγω ομοιοτήτων, το Zeffix δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η εμτρισιταβίνη. Επιπλέον, το Zeffix δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλαδριβίνη

In vitro η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού τους σε κλινικό περιβάλλον. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σορβιτόλη

Η συγχωρήγηση διαλύματος σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) με μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg (ημερήσια δόση ενηλίκων για τον HIV) οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις κατά 14%, 32% και 36% στην έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC_{∞}) και 28%, 52% και 55% στη C_{max} της λαμβουδίνης σε ενήλικες. Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η μακροχρόνια συγχωρήγηση του Zeffix με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυ-αλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HBV όταν η χρόνια συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα με λαμβουδίνη παρουσίασαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια, αλλά όχι σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Μεταφορά της λαμβουδίνης μέσω του πλακούντα έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει στους ανθρώπους.

Διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα από το Αντιρετροϊκό Μητρώο εγκυμοσύνης με αναφορές περισσότερων των 1000 εκβάσεων από το πρώτο τρίμηνο και περισσότερων των 1000 εκβάσεων έκθεσης κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν δυσμορφική και εμβryo/νεογνική δράση. Λιγότερο από 1% αυτών των γυναικών έλαβαν αγωγή για HBV, ενώ η πλειοψηφία έλαβε αγωγή για τον ιό HIV σε υψηλότερες δόσεις και με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Το Zeffix μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Σε ασθενείς που χορηγείται λαμβουδίνη και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

Θηλασμός

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρας/παιδιού που έλαβαν θεραπεία για HIV, οι συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο πλάσμα θηλαζόντων βρεφών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία για HIV είναι πολύ χαμηλές (λιγότερο από 4% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας) και σταδιακά μειώθηκαν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα βρέφη έφθασαν στην ηλικία των 24 εβδομάδων. Η συνολική ποσότητα λαμβουδίνης που λαμβάνεται από ένα θηλάζον βρέφος είναι πολύ χαμηλή και επομένως πιθανόν οδηγεί σε έκθεση που προκαλεί υποβέλτιστη αντιϊκή δράση. Η ηπατίτιδα Β της μητέρας δεν αποτελεί αντένδειξη για θηλασμό εάν το νεογνό έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς για πρόληψη ηπατίτιδας Β κατά την γέννησή του και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο μητρικό γάλα οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη. Επομένως, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο θηλασμού σε μητέρες που έλαβαν λαμβουδίνη για HBV, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Όπου υπάρχει μετάδοση του HBV από τη μητέρα παρά την επαρκή προφύλαξη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του θηλασμού για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στο νεογνό ανθεκτικών στη λαμβουδίνη μεταλλάξεων.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμβουδίνη έχουν αναφερθεί αδιαθεσία και κόπωση. Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της λαμβουδίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων (με εξαίρεση τις αυξήσεις της ALT και CPK, βλέπε παρακάτω) ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και λαμβουδίνη. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κακουχία και κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό και τις αμυγδαλές, κεφαλαλγία, κοιλιακή δυσφορία και άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας περιλαμβάνουν μόνο αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι είναι τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με την λαμβουδίνη. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι κατηγορίες συχνότητας που αποδόθηκαν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βασίζονται κυρίως στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν συνολικά 1.171 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν λαμβουδίνη σε δόση 100 mg.

Διαταραχές του αίμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αγειοοίδημα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές	Αυξήσεις της ALT (βλ. παράγραφο 4.4).
Παροξυσμοί της ηπατίτιδας, που ανιχνεύονται κυρίως με αύξηση της ALT στον ορό, έχουν αναφερθεί 'κατά τη θεραπεία' και μετά από διακοπή της λαμβουδίνης. Οι περισσότερες καταστάσεις περιορίστηκαν από μόνες τους, ωστόσο πολύ σπάνιως έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αυξήσεις της CPK
Συχνές	Μυικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν μυαλγία και κράμπες*
Μη γνωστές	Ραβδομυόλυση

* Σε μελέτες Φάσης III η συχνότητα που παρατηρήθηκε στην θεραπευτική ομάδα της λαμβουδίνης, δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών, δεν διαπιστώθηκαν νέα προβλήματα ασφάλειας σε σχέση με τους ενήλικες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Σε ασθενείς με HIV - λοίμωξη, έχουν αναφερθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας και περιφερικής νεφροπάθειας (ή παραισθησίας). Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και εκείνων που έλαβαν λαμβουδίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα, δεν είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Για περιπτώσεις υπερβολικής λήψης στους ανθρώπους τα υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα. Θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί και οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερβολική λήψη της λαμβουδίνης.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρόλο ότι δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία – Αντικαταστάτης για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, Κωδικός ATC: J05AF05.

Μηχανισμός δράσης

Η λαμβουδίνη είναι ένας αντικός παράγοντας εξαιρετικά δραστήριος έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, σε όλες τις κυτταρικές σειρές που μελετήθηκαν καθώς και σε μολυνθέντα πειραματόζωα.

Η λαμβουδίνη μεταβολίζεται και στα μολυνθέντα και στα υγιή κύτταρα προς το τριφωσφορικό (TP) παράγωγο, το οποίο είναι η δραστήρια μορφή της μητρικής ένωσης. Ο χρόνος ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής του τριφωσφορικού παραγώγου στα ηπατοκύτταρα είναι 17-19 ώρες *in vitro*. Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δρα ως υπόστρωμα για την ιική πολυμεράση του HBV.

Ο σχηματισμός επιπροσθέτου ιικού DNA, αναστέλλεται με ενσωμάτωση του τριφωσφορικού παραγώγου της λαμβουδίνης, στην αλυσίδα και επακολουθεί τερματισμός της αλυσίδας.

Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δεν παρεμβαίνει στο φυσιολογικό κυτταρικό δεοξυνοκλεϊνικό μεταβολισμό. Επίσης είναι μόνο ασθενής αναστολέας της άλφα και βήτα πολυμεράσης του DNA των θηλαστικών. Επιπροσθέτως, το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης έχει μικρή επίδραση στο περιεχόμενο του DNA των κυττάρων των θηλαστικών.

Σε μελέτες σχετιζόμενες με πιθανές δράσεις του φαρμάκου στη μιτοχονδριακή δομή, στο περιεχόμενο του DNA και στη λειτουργία του, η λαμβουδίνη δεν είχε αξιόλογες τοξικές επιδράσεις. Η λαμβουδίνη έχει πολύ χαμηλό δυναμικό μείωσης του περιεχομένου του μιτοχονδριακού DNA, επίσης δεν ενσωματώνεται μόνιμα στο μιτοχονδριακό DNA και δεν δρα ως αναστολέας της γάμα πολυμεράσης του μιτοχονδριακού DNA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εμπειρία σε ασθενείς με ΧΗΒ και θετικό ΗΒεΑg και αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια:

Σύμφωνα με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αγωγή 1 έτους με λαμβουδίνη περιόρισε σημαντικά τον ρυθμό αντιγραφής του HBV DNA {34-57 % των ασθενών ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης της δοκιμασίας (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1.6pg/ml)}, ομαλοποίησε τα επίπεδα της ALT (40-72 % των ασθενών), οδήγησε σε ορομετατροπή ως προς το ΗΒεΑg (απώλεια του ΗΒεΑg και ανίχνευση ΗbeAb με απώλεια HBV DNA [με συμβατική δοκιμασία]), 16-18 % των ασθενών βελτίωσε την ιστολογική εικόνα (38-52 % των ασθενών είχαν ≥ 2 βαθμούς μείωση του Δείκτη Ιστολογικής Δραστηριότητας [ΔΙΔ] Knodell) και επιβράδυνε την εξέλιξη σε ίνωση (σε 3-17 % των ασθενών) και την εξέλιξη σε κίρρωση.

Η συνεχιζόμενη θεραπεία με λαμβουδίνη για άλλα 2 χρόνια σε ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιτύχουν συγκεντρώσεις ΗbeAg στον ορό στις αρχικές ελεγχόμενες μελέτες ενός έτους είχε σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω βελτίωση στην υπερνίκηση της ίνωσης. Σε ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 41/82 (50%) των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση στη φλεγμονή του ήπατος και 40/56 (71 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV παρουσίασαν βελτίωση. Βελτίωση της γεφυροποίησης της ίνωσης εμφανίστηκε σε 19/30 (63 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και σε 22/44 (50 %) των ασθενών με τη μετάλλαξη. Πέντε τοις εκατό (3/56) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και 13 % (11/82) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD παρουσίασαν επιδείνωση της ηπατικής φλεγμονής σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Εξέλιξη σε κίρρωση εμφανίστηκε σε 4/68 (6%) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD, ενώ κανένας ασθενής χωρίς τη μετάλλαξη δεν παρουσίασε κίρρωση.

Σε μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε Ασιάτες ασθενείς (NUCB3018) το ποσοστό ορομετατροπής του ΗΒεΑg και το ποσοστό επανόδου της ALT στο φυσιολογικό στο τέλος της περιόδου θεραπείας 5 ετών ήταν 48 % (28/58) και 47 % (15/32) αντίστοιχα. Η ορομετατροπή του ΗΒεΑg αυξήθηκε στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ALT, 77 % (20/26) των ασθενών με επίπεδα ALT πριν τη θεραπεία > 2 x ULN παρουσίασαν ορομετατροπή. Στο τέλος των 5 ετών, όλοι οι ασθενείς είχαν επίπεδα ΗΒV DNA που δεν ήταν ανιχνεύσιμα ή ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα πριν τη θεραπεία.

Περισσότερα αποτελέσματα από τη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 2 με βάση την κατάσταση της μετάλλαξης YMDD

Πίνακας 2: Αποτελέσματα δραστηριότητας 5 ετών με βάση την κατάσταση του YMDD (Ασιατική Μελέτη) NUCB3018

Κατάσταση μετάλλαξης YMDD του HBV	Συμμετέχοντες, % (αρ.)			
	YMDD¹		Μη- YMDD¹	
<u>Ορομετατροπή ΗΒεΑg</u>				
- Όλοι οι ασθενείς	38	(15/40)	72	(13/18)
- Αρχική ALT ≤ 1 x ULN ²	9	(1/11)	33	(2/6)
- Αρχική ALT > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
<u>Μη ανιχνεύσιμο ΗΒV DNA</u>				
- Τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ³	5	(2/40)	6	(1/18)
- Εβδομάδα 260 ⁴				
αρνητικό	8	(2/25)	0	
θετικό < αρχική	92	(23/25)	100	(4/4)
θετικό > αρχική	0		0	
<u>Επάνοδος ALT σε φυσιολογικό επίπεδο</u>				
- Τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας φυσιολογικό				
πάνω από το φυσιολογικό	28	(11/40)	33	(6/18)
	73	(29/40)	67	(12/18)
- Εβδομάδα 260				
φυσιολογικό	46	(13/28)	50	(2/4)
πάνω από το φυσιολογικό < αρχική	21	(6/28)	0	
πάνω από το φυσιολογικό > αρχική	32	(9/28)	50	(2/4)

1. Οι ασθενείς που ορίστηκαν ότι έχουν τη μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με ≥5% μετάλλαξη YMDD του HBV σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών. Οι ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως μη έχοντες μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με >95% φυσικό τύπο HBV σε όλες τις ετήσιες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών της μελέτης.
2. Ανώτατο φυσιολογικό όριο
3. Διάλυμα Abbott Genostics της δοκιμασίας υβριδισμού (LLOD < 1.6 pg/ml)
4. Δοκιμασία Chiron Quantiplex (LLOD 0.7 Meq/ml)

Συγκριτικά στοιχεία σύμφωνα με τη κατάσταση του YMDD ήταν επίσης διαθέσιμα για ιστολογική αξιολόγηση αλλά μόνο μέχρι τρία χρόνια. Από τους ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 18/39 (46 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 9/39 (23 %) παρουσίασαν επιδείνωση. Από τους ασθενείς που δεν είχαν τη μετάλλαξη, 20/27 (74 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 2/27 (7 %) παρουσίασαν επιδείνωση.

Μετά την ορομετατροπή του HBeAg η ορολογική ανταπόκριση και η κλινική ύφεση διατηρούνται γενικά μετά τη διακοπή της λαμβουδίνης. Ωστόσο μπορεί να εμφανισθούν υποτροπές μετά την ορομετατροπή. Σε μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ορομετατροπή και διέκοψαν τη λαμβουδίνη, παρατηρήθηκε όψιμη ιολογική υποτροπή στο 39 % αυτών των ατόμων. Επομένως μετά την ορομετατροπή του HBeAg οι ασθενείς πρέπει περιοδικά να παρακολουθούνται για την διατήρηση της ορολογικής και κλινικής ανταπόκρισης. Σε ασθενείς που δεν διατηρούν παρατεταμένη ορολογική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της θεραπείας είτε με λαμβουδίνη ή με εναλλακτικό αντιϊκό παράγοντα για την συνέχιση του κλινικού ελέγχου του HBV.

Σε ασθενείς που παρακολούθηθηκαν έως 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας στον ένα χρόνο, οι αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που είχαν λάβει λαμβουδίνη από ότι σε ασθενείς που είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Σύγκριση των μετά τη θεραπεία αυξήσεων της ALT μεταξύ των εβδομάδων 52 και 68 σε ασθενείς που διέκοψαν τη λαμβουδίνη την 52η εβδομάδα και ασθενών που στις ίδιες μελέτες έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της αγωγής φαίνεται στον πίνακα 3. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αύξηση της ALT μετά τη θεραπεία σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ήταν χαμηλό και παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη ή εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία σε 2 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε Ενήλικες

Μη φυσιολογική τιμή	Ασθενείς με αυξήσεις της ALT/ Ασθενείς με παρατηρήσεις*	
	Λαμβουδίνη	Εικονικό φάρμακο
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x αρχική τιμή [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και απόλυτη ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και χολερυθρίνη > 2 x ULN και ≥2 x αρχική τιμή	1/137 (0.7 %)	1/116 (0.9 %)

*Κάθε ασθενής μπορεί να αντιπροσωπεύεται σε μία ή περισσότερες κατηγορίες.

[†]Συγκριτικά με τοξικότητα 3ου βαθμού σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του WHO.

ULN = Ανώτερο φυσιολογικό όριο (Upper limit of normal).

Εμπειρία σε ασθενείς με XHB και αρνητικό HbeAg

Τα αρχικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δραστηριότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με XHB και αρνητικό HbeAg είναι ίδια με τους ασθενείς με XHB και θετικό HbeAg, με 71% των ασθενών να παρουσιάζει καταστολή του HBV DNA κάτω από το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας, 67% επάνοδο της ALT στο φυσιολογικό και 38% με βελτίωση του HAI μετά από ένα έτος θεραπείας. Όταν διακόπηκε η λαμβουδίνη, η πλειοψηφία των ασθενών, η πλειοψηφία των ασθενών (70%) παρουσίασαν επανεμφάνιση του αναδιπλασιασμού του ιού. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε ασθενείς HbeAg αρνητικούς (NUCAB3017) που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας στη μελέτη αυτή, επάνοδος της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA εμφανίστηκε σε 30/69 (43 %) και 32/68 (47 %) των ασθενών αντίστοιχα και βελτίωση της βαθμολογίας νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας σε 18/49 (37 %) των ασθενών. Από τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV, 14/22 (64 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 1/22 (5 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Από τους ασθενείς με τη μετάλλαξη, 4/26 (15 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 8/26 (31 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Κανένας ασθενής από τις δύο ομάδες δεν παρουσίασε εξέλιξη σε κίρρωση.

Συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης YMDD του HBV και επίπτωση στην ανταπόκριση στη θεραπεία
Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε επιλογή της μετάλλαξης YMDD του HBV σε περίπου 24% των ασθενών μετά από ένα έτος θεραπείας, που αυξάνονται σε 69% μετά από 5 έτη θεραπείας. Η

ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία σε μερικούς ασθενείς, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα HBV DNA και την αύξηση της ALT από τα προηγούμενα επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την εξέλιξη των σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής νόσου και/ή την επιδείνωση των ευρημάτων ηπατικής νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας. Δεδομένου του κινδύνου μετάλλαξης YMDD του HBV, η διατήρηση της μονοθεραπείας με λαμβουδίνη δεν είναι κατάλληλη σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό στις ή πέραν των 24 εβδομάδων θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με XHB με μετάλλαξη YMDD του HBV και με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (NUC20904), με μειωμένη ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στη λαμβουδίνη (n=95), η προσθήκη adefovir dipivoxil 10 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τη λαμβουδίνη 100 mg για 52 εβδομάδες οδήγησε σε μέση μείωση του HBV DNA κατά 4.6 log₁₀ αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη μέση αύξηση κατά 0.3 log₁₀ αντίγραφα/ml στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με λαμβουδίνη. Επάνοδος των επιπέδων ALT στο φυσιολογικό εμφανίστηκε στο 31 % (14/45) των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία έναντι 6 % (3/47) των ασθενών που έλαβαν μόνο λαμβουδίνη. Η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε (παρακολούθηση μελέτης NUC20917) με τη συνδυασμένη θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας έως την εβδομάδα 104, ενώ οι ασθενείς παρουσίαζαν συνεχή βελτίωση ως προς την ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση.

Σε μία αναδρομική μελέτη για τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με την απότομη αύξηση του HBV DNA, 159 Ασιάτες ασθενείς HBeAg θετικοί, έλαβαν λαμβουδίνη και παρακολούθηθηκαν για μία μέση περίοδο 30 μηνών περίπου. Οι ασθενείς με επίπεδα HBV DNA μεγαλύτερα από 200 αντίγραφα/mL στους 6 μήνες (24 εβδομάδες) θεραπείας με λαμβουδίνη είχαν 60% πιθανότητα να αναπτύξουν μετάλλαξη YMDD συγκριτικά με 8% εκείνων με επίπεδα HBV DNA μικρότερα από 200 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες θεραπείας με λαμβουδίνη. Οι κίνδυνοι ανάπτυξης μετάλλαξης YMDD ήταν 63% έναντι 13% στα 1000 αντίγραφα/ml (NUCB3009 και NUCB3018).

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Δοκιμές ελεγχόμενες ως προς εικονικό φάρμακο θεωρήθηκαν ακατάλληλες για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και δεν έχουν διεξαχθεί. Σε μη ελεγχόμενες δοκιμές, στα πλαίσια των οποίων χορηγήθηκε λαμβουδίνη πριν και κατά την διάρκεια μεταμόσχευσης, διαπιστώθηκε αποτελεσματική ελάττωση των επιπέδων του HBV DNA και ομαλοποίηση της ALT. Η παράταση της αγωγής με λαμβουδίνη μετά την μεταμόσχευση οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας επαναμόλυνσης του μοσχεύματος από τον HBV, αυξημένη συχνότητα εξαφάνισης του HBsAg και ετήσια επιβίωση της τάξεως του 76-100 %.

Όπως αναμένεται λόγω της συνύπαρξης ανοσοκαταστολής, η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης YMDD του HBV μετά από θεραπεία 52 εβδομάδων ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (36 % - 64 %), συγκριτικά προς ανοσοεπαρκείς ασθενείς με XHB B (14 % - 32 %).

Σαράντα ασθενείς (HBeAg αρνητικοί ή HBeAg θετικοί) με είτε μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είτε υποτροπή HBV μετά από μεταμόσχευση ήπατος και με μετάλλαξη YMDD, εισήχθησαν σε ένα ανοιχτό σκέλος της μελέτης NUC20904. Η προσθήκη 10 mg adefovir dipivoxil μία φορά την ημέρα στη λαμβουδίνη 100 mg για 52 εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα τη μέση μείωση του HBV DNA κατά 4,6 log₁₀ αντίγραφα/ml. Μετά από ένα έτος θεραπείας, παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Αυτός ο βαθμός ιολογικής καταστολής διατηρήθηκε (παρακολούθηση μελέτης NUC20917) με τη συνδυασμένη θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας έως την εβδομάδα 104, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς είχαν βελτιωμένους δείκτες ηπατικής λειτουργίας και συνέχισαν να έχουν κλινικό όφελος.

Εμπειρία σε ασθενείς με XHB με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε 651 ασθενείς με κλινικά αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β και ιστολογικά επιβεβαιωμένη ίνωση ή κίρρωση, η θεραπεία με λαμβουδίνη (μέσης διάρκειας 32 μηνών) μείωσε σημαντικά το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου (34/436, 7.8 % για

τη λαμβουδίνη έναντι 38/215, 17.7 % για το εικονικό φάρμακο, $p=0.001$), γεγονός που καταδείχθηκε από μία σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με αυξημένη βαθμολογία Child-Pugh (15/436, 3.4 % έναντι 19/215, 8.8 %, $p=0.023$) ή ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (17/436, 3.9 % έναντι 16/215, 7.4 %, $p=0.047$). Το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν υψηλότερο για τα άτομα με ανιχνεύσιμο DNA της μετάλλαξης YMDD του HBV (23/209, 11 %) σε σύγκριση με αυτούς με ανιχνεύσιμη μετάλλαξη YMDD του HBV (11/221, 5 %). Ωστόσο, η εξέλιξη της νόσου στα YMDD άτομα στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν χαμηλότερη από την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (23/209, 11 % έναντι 38/214, 18 % αντίστοιχα). Επιβεβαιωμένη HbeAg ορομετατροπή εμφανίστηκε σε 47% (118/252) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη και 93 % (320/345) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη έγιναν αρνητικοί ως προς το HBV DNA (VERSANT [έκδοση 1], bDNA δοκιμασία, LLOD < 0.7 MEq/ml) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εμπειρία σε παιδιά και εφήβους

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους με αντιρροπούμενη ΧΗΒ σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με 286 ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Ο πληθυσμός αυτός πρωταρχικά αποτελείτο από παιδιά με ελάσσονα ηπατίτιδα. Η δόση 3 mg/kg μία φορά την ημέρα (μέχρι μέγιστη δόση 100 mg ημερησίως) χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά 2 έως 11 ετών και η δόση 100 mg μία φορά την ημέρα σε εφήβους 12 ετών και άνω. Η δόση αυτή χρειάζεται περαιτέρω επαλήθευση. Η διαφορά στους ρυθμούς ορομετατροπής του HbeAg (απώλεια HBeAg και HBV DNA με ανίχνευση HBeAb) μεταξύ εικονικού φαρμάκου και λαμβουδίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτό τον πληθυσμό (οι ρυθμοί μετά ένα χρόνο ήταν 13 % (12/95) για το εικονικό φάρμακο έναντι 22 % (42/191) για τη λαμβουδίνη, $p=0.057$). Η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης YMDD του HBV ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες, κυμαινόμενη από 19 % την εβδομάδα 52 μέχρι 45 % σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συνεχώς για 24 μήνες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λαμβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης από το στόμα στους ενήλικες κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 80 και 85 %. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο ορό (C_{max}) είναι περίπου μία ώρα. Σε θεραπευτική δόση π.χ. 100 mg μία φορά ημερησίως, η ανώτατη συγκέντρωση στον ορό C_{max} κυμαίνεται από 1.1 – 1.5 $\mu\text{g/ml}$ και η συγκέντρωση ουδού είναι 0.015- 0.020 $\mu\text{g/ml}$.

Η σύγχρονη χορήγηση της λαμβουδίνης με τροφή είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση του t_{max} και τη μείωση του C_{max} (μειώθηκε κατά 47 %). Εν τούτοις, η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (η οποία βασίζεται στην αμετάβλητη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - AUC) δεν επηρεάστηκε, συνεπώς το Zeffix μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1.3 l/kg. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δόσολογίας και παρουσιάζει χαμηλή δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος τη λευκωματίνη.

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης λαμβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ συγκέντρωση λαμβουδίνης στον ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 0.12.

Βιομετασχηματισμός

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη με νεφρική κάθαρση. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της μεταβολικής ουσίας με τη λαμβουδίνη, είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10 %) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Αποβολή

Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0.3 l/h/kg. Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι 5 - 7 ώρες. Η πλειονότητα της λαμβουδίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα μέσω πειραματικής διήθησης και ενεργού απέκκρισης (οργανικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς). Η νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 70 % της αποβολής της λαμβουδίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποδεικνύουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Είναι απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται από την ηπατική ανεπάρκεια. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση ήπατος, έδειξαν ότι η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης, εκτός αν συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δείχνει ότι η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη, εκτός αν οι ασθενείς έχουν κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Στα επίπεδα των υψηλότερων δόσεων, παρατηρήθηκαν μικρές επιδράσεις σε δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, με ταυτόχρονες περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μία μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ουδετεροπενία. Τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν συχνά κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές, αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, έδειξε δραστηριότητα σε μία *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονιδιοτοξική σε δόσεις που έδωσαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα γύρω στις 60 - 70 φορές υψηλότερες από τα προβλεπόμενα κλινικά επίπεδα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιογόνος δράση της λαμβουδίνης δεν επιβεβαιώνεται με *in vivo* δοκιμές, το συμπέρασμα είναι ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονιδιοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Από μελέτες επί της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν προέκυψαν ενδείξεις τερατογένεσης ή επίδρασης στην γονιμότητα για αρσενικά ή θηλυκά ζώα. Η λαμβουδίνη επάγει πρόιμη θνησιμότητα του εμβρύου όταν χορηγείται σε έγκυα κουνέλια σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο, αλλά όχι σε αρουραίους ακόμα και σε πολύ υψηλές συστηματικές εκθέσεις.

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης με λαμβουδίνη σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80

Συνθετικά οξείδια σιδήρου κίτρινο και κόκκινο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες οι οποίες είναι επικαλυμμένες με πολυβινυλοχλωρίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/114/001

EU/1/99/114/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Ιουλίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg λαμβουδίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δόση 20 ml περιέχει:

- 4 g σακχαρόζης
- 30 mg παραυδρόξυ βενζοϊκού μεθυλεστέρα (E218)
- 3,6 mg παραυδρόξυ βενζοϊκού προπυλεστέρα (E216)
- 400 mg προπυλενογλυκόλης (E1520)
- 58,8 mg νατρίου

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι καθαρό, άχρωμο έως υποκίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zeffix ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο με ενδείξεις ενεργού αναπαραγωγής του ιού, σταθερά αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ορού και ιστολογικές ενδείξεις ενεργού ηπατικής φλεγμονής και / ή ίνωσης. Η έναρξη της θεραπείας με λαμβουδίνη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση εναλλακτικού αντικού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό αντίστασης, δεν είναι δυνατή ή κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη ανοχή στη λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Zeffix θα πρέπει να ξεκινάει από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικοι

Η συνιστώμενη δόση του Zeffix είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, η λαμβουδίνη θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα, χωρίς διασταυρούμενη ανοχή στη λαμβουδίνη, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανοχής και για να επιτευχθεί γρήγορη ιολογική καταστολή.

Διάρκεια αγωγής

Η ιδανική διάρκεια θεραπείας είναι άγνωστη.

- Σε ασθενείς με θετικό HbeAg, η αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) χωρίς κίρρωση θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά την επιβεβαίωση της ορομετατροπής του HBeAg (εξαφάνιση του HBeAg και του HBV DNA και ανίχνευση HbeAb), για να περιοριστεί ο κίνδυνος ιολογικής υποτροπής, ή έως την ορομετατροπή του HbsAg αλλιώς υπάρχει απώλεια της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε καθυστερημένης ιολογικής υποτροπής.
- Σε ασθενείς με αρνητικό HBeAg ΧΗΒ (προπυρηνικά μεταλλαγμένο) χωρίς κίρρωση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή των HBs αλλιώς υπάρχει ένδειξη απώλειας της αποτελεσματικότητας. Με την παρατεταμένη θεραπεία, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για την επιβεβαίωση ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.
- Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση και σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος, δεν συνιστάται διακοπή της αγωγής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση διακοπής της λαμβουδίνης, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, για ένδειξη υποτροπιάζουσας ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αντοχή

Σε ασθενείς με ΧΗΒ με είτε θετικό HbeAg είτε αρνητικό HbeAg, η ανάπτυξη μετάλλαξης στη YMDD περιοχή (τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτάμη-ασπαρτάμη) του HBV μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση στη λαμβουδίνη, η οποία φαίνεται από την αύξηση του HBV DNA και της ALT στα προ της θεραπείας επίπεδα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία λαμβουδίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη βάσει των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών εάν το HBV DNA ορού παραμένει ανιχνεύσιμο από τις 24 εβδομάδες θεραπείας και μετά (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί με τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμβουδίνη ή με το συνδυασμό λαμβουδίνη-ζιδοβοδίνη, η δόση της λαμβουδίνης που συνταγογραφείται για τη λοίμωξη HIV (συνήθως 150 mg / δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης. Επομένως η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλέπε τον παρακάτω Πίνακα 1):

Πίνακας 1 : Δοσολογία του Zeffix σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική κάθαρση.

Κάθαρση κρεατινίνης ml/min	Δόση εφόδου του πόσιμου διαλύματος Zeffix	Δόση συντήρησης Μία φορά ημερησίως
30 έως < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 έως < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 έως < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς που υφίστανται διαλείπουσα αιμοδιύλιση (μικρότερη ή ίση με 4ώρη αιμοδιύλιση, 2-3 φορές την εβδομάδα), δεικνύουν ότι μετά τη μείωση της δόσης εφόδου της λαμβουδίνης, ώστε να γίνει διόρθωση της δόσης λόγω της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς, δεν απαιτούνται περαιτέρω δοσολογικές ρυθμίσεις, όσο ο ασθενής υφίσταται αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Από τα δεδομένα ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, που αναμένουν μεταμόσχευση, προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, εκτός εάν συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη, με εξαίρεση τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml / min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zeffix σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για την δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Zeffix μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παροξυσμοί ηπατίτιδας

Παροξυσμοί κατά τη θεραπεία

Αυθόρμητοι παροξυσμοί χρόνιας ηπατίτιδας B είναι σχετικά συχνοί και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις της ALT στον ορό. Μετά την έναρξη αντικικής θεραπείας, τα επίπεδα ALT στον ορό, αυξάνονται σε ορισμένους ασθενείς, καθώς τα επίπεδα HBV DNA στον ορό ελαττώνονται. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις της ALT στον ορό, γενικά δεν συνοδεύτηκαν από αύξηση των συγκεντρώσεων χολερυθρίνης στον ορό ή σημεία ηπατικής αντιρρόπησης.

Σε περιπτώσεις μεγάλης διάρκειας αγωγής, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη υποτύπων του ιού της ηπατίτιδας B με μειωμένη ευαισθησία στην λαμβουδίνη (μετάλλαξη YMDD του HBV). Σε μερικούς ασθενείς η ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV μπορεί να οδηγήσει σε παροξυσμούς ηπατίτιδας, που κυρίως ανιχνεύεται με διακυμάνσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που έχουν μετάλλαξη YMDD του HBV, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής ή προσθήκης ενός εναλλακτικού παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη με βάση τις θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παροξυσμοί μετά την διακοπή της θεραπείας

Έχει παρατηρηθεί οξύς παροξυσμός ηπατίτιδας σε ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα B και συνήθως ανιχνεύεται με αυξήσεις της ALT στον ορό και επανεμφάνιση του HBV DNA. Σε ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III με παρακολούθηση που δεν περιείχε δραστική ουσία, η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία (περισσότερο από 3 φορές από την αρχική τιμή) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη (21%) συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (8%). Ωστόσο, η αναλογία ασθενών οι οποίοι μετά τη θεραπεία παρουσίασαν αυξήσεις σχετιζόμενες με την χολερυθρίνη ήταν χαμηλή και παρόμοια και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. (βλέπε Πίνακα 3 στην Παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη, η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία εμφανίστηκε μεταξύ 8 και 12 εβδομάδες

μετά τη θεραπεία. Τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο παρατηρήθηκαν ορισμένες θανατηφόρες περιπτώσεις. Εάν διακοπεί η χορήγηση του Zeffix οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται περιοδικά, τόσο κλινικά όσο και με αξιολόγηση λειτουργικών παραμέτρων του ήπατος στον ορό (επίπεδα ALT και χολερυθρίνης), για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών και ύστερά τους ενδείκνυται από την κλινική εικόνα.

Παροξυσμοί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Μεταμοσχευθέντες ασθενείς και ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού. Λόγω του οριακού επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας, στους ασθενείς αυτούς η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας με την διακοπή της λαμβουδίνης ή την μείωση της αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή, ακόμη και θανατηφόρο, απώλεια της λειτουργικής αντιρρόπησης. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για κλινικές, ιολογικές και ορολογικές παραμέτρους που συνδέονται με την ηπατίτιδα Β, για την ηπατική και νεφρική λειτουργία τους, και την αντική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον κάθε μήνα) και σε περίπτωση που η θεραπεία διακοπεί για οποιοδήποτε λόγο, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι εργαστηριακές παράμετροι που θα πρέπει να εξετάζονται, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν (κατ' ελάχιστον), ALT του ορού, χολερυθρίνη, λευκωματίνη, άζωτο ουρίας στο αίμα, κρεατινίνη και την ιολογική κατάσταση (αντιγόνο/αντίσωμα του HBV και συγκεντρώσεις στον ορό του HBV DNA, όταν είναι δυνατόν). Οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζονται πιο συχνά όπως αρμόζει.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας με λαμβουδίνη, σε ασθενείς που αναπτύσσουν ένδειξη επανεμφάνισης της ηπατίτιδας μετά τη θεραπευτική αγωγή.

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές καθυστερημένης έναρξης (υπερτονία, σπασμός, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να είναι παροδικές ή μόνιμες. Κάθε παιδί που εκτίθεται ενδομήτρια σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, θα πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και εργαστηριακά και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως για πιθανή δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε περιπτώσεις που υπάρχουν σχετικά σημεία ή συμπτώματα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά (2 ετών και άνω) και εφήβους με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω περιορισμένων στοιχείων πάντως, η χορήγηση λαμβουδίνης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν ενδείκνυται επί του παρόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατίτιδα Δέλτα ή ηπατίτιδα C

Η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από ηπατίτιδα Δέλτα ή ηπατίτιδα C δεν έχει τεκμηριωθεί και συνιστάται προσοχή.

Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα χρήσης της λαμβουδίνης σε ΗΒeAg αρνητικούς (προ-πυρηνικά μεταλλαγμένους) ασθενείς και σε αυτούς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου. Η λαμβουδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Παρακολούθηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeffix, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Τα επίπεδα ALT του ορού και τα επίπεδα του HBV DNA θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά 3 μήνες και σε ασθενείς θετικούς σε HBeAg θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε 6 μήνες.

Ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV

Για τη θεραπεία ασθενών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί από τον ιό HIV και ήδη λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λαμβουδίνη ή με συνδυασμό λαμβουδίνη-ζιδοβουδίνη, η δόση της λαμβουδίνης που συνταγογραφείται για τη μόλυνση από τον ιό HIV (συνήθως 150 mg/δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά) θα πρέπει να διατηρηθεί. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παράλληλα μολυνθεί από τον HIV αλλά οι οποίοι προς το παρόν δεν χρειάζονται αντιρετροϊκή αγωγή, κατά την διάρκεια της λήψης αποκλειστικά λαμβουδίνης για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας B υπάρχει κίνδυνος μεταλλάξεων του HIV.

Μετάδοση της ηπατίτιδας B

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B από τη μητέρα στο έμβρυο, σε εγκύους μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με λαμβουδίνη. Θα πρέπει να ακολουθηθούν οι συνήθεις συνιστώμενες διαδικασίες για την ανοσοποίηση των βρεφών στον ιό της ηπατίτιδας B.

Θα πρέπει να υποδειχθεί στους ασθενείς, ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B σε άλλους και γι' αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Zeffix δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Σακχαρόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Οι ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη θα πρέπει να πληροφορούνται ότι κάθε δόση του πόσιμου διαλύματος (100 mg = 20 ml) περιέχει 4 g σακχαρόζης.

Παραυδρόξυ βενζοϊκός προπυλεστέρας και παραυδρόξυ βενζοϊκός μεθυλεστέρας

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει παραυδρόξυ βενζοϊκό μεθυλεστέρα και προπυλεστέρα. Αυτά τα προϊόντα μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς επιβραδυνόμενες).

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 58,8 mg νατρίου σε κάθε 20 ml, που ισοδυναμεί με το 2,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και της περιορισμένης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της σχεδόν πλήρους νεφρικής απομάκρυνσης της αναλλοίωτης ουσίας.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με ενεργό οργανική κατιονική απέκκριση. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική απέκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με το μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Τα φάρμακα τα οποία απεκκρίνονται κυρίως μέσω ενεργού οργανικής ανιονικής οδού, ή μέσω σπειραματικής διήθησης, δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμβουδίνη. Η χορήγηση τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg αύξησε την έκθεση στη λαμβουδίνη κατά 40 %. Η λαμβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας της λαμβουδίνης.

Μία μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις ανώτατες συγκεντρώσεις (C_{max}) της ζιδοβουδίνης στον ορό (28 %), όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, εν τούτοις η ολική έκθεση (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Η λαμβουδίνη δεν αλληλεπιδρά φαρμακοκινητικά με την α-ιντερφερόνη όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη ταυτόχρονα με τα κοινώς χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη Α). Εν τούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες δοκιμές αλληλεπίδρασης.

Εμτρισιταβίνη

Λόγω ομοιοτήτων, το Zeffix δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η εμτρισιταβίνη. Επιπλέον, το Zeffix δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλαδριβίνη

In vitro η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού τους σε κλινικό περιβάλλον. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σορβιτόλη

Η συγχωρήγηση διαλύματος σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) με μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg (ημερήσια δόση ενηλίκων για τον HIV) οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις κατά 14%, 32% και 36% στην έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC_{∞}) και 28%, 52% και 55% στη C_{max} της λαμβουδίνης σε ενήλικες. Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η μακροχρόνια συγχωρήγηση του Zeffix με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυ-αλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HBV όταν η χρόνια συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα με λαμβουδίνη παρουσίασαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια, αλλά όχι σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Μεταφορά της λαμβουδίνης μέσω του πλακούντα έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει στους ανθρώπους.

Διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα από το Αντιρετροϊκό Μητρώο εγκυμοσύνης με αναφορές περισσότερων των 1000 εκβάσεων από το πρώτο τρίμηνο και περισσότερων των 1000 εκβάσεων

έκθεσης κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν δυσμορφική και εμβryo/νεογνική δράση. Λιγότερο από 1% αυτών των γυναικών έλαβαν αγωγή για HBV, ενώ η πλειοψηφία έλαβε αγωγή για τον ιό HIV σε υψηλότερες δόσεις και με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα. Το Zeffix μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Σε ασθενείς που χορηγείται λαμβουδίνη και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

Θηλασμός

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρας/παιδιού που έλαβαν θεραπεία για HIV, οι συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο πλάσμα θηλαζόντων βρεφών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία για HIV είναι πολύ χαμηλές (λιγότερο από 4% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας) και σταδιακά μειώθηκαν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα βρέφη έφθασαν στην ηλικία των 24 εβδομάδων. Η συνολική ποσότητα λαμβουδίνης που λαμβάνεται από ένα θηλάζον βρέφος είναι πολύ χαμηλή και επομένως πιθανόν οδηγεί σε έκθεση που προκαλεί υποβέλτιστη αντιική δράση. Η ηπατίτιδα Β της μητέρας δεν αποτελεί αντένδειξη για θηλασμό εάν το νεογνό έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς για πρόληψη ηπατίτιδας Β κατά την γέννησή του και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις λαμβουδίνης στο μητρικό γάλα οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη. Επομένως, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο θηλασμού σε μητέρες που έλαβαν λαμβουδίνη για HBV, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Όπου υπάρχει μετάδοση του HBV από τη μητέρα παρά την επαρκή προφύλαξη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του θηλασμού για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στο νεογνό ανθεκτικών στη λαμβουδίνη μεταλλάξεων.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμβουδίνη έχουν αναφερθεί αδιαθεσία και κόπωση. Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της λαμβουδίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων (με εξαίρεση τις αυξήσεις της ALT και CPK, βλέπε παρακάτω) ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και λαμβουδίνη). Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κακουχία και κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό και τις αμυγδαλές, κεφαλαλγία, κοιλιακή δυσφορία και άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας περιλαμβάνουν μόνο αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι είναι τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με την λαμβουδίνη. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι κατηγορίες συχνότητας που αποδόθηκαν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βασίζονται κυρίως στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν συνολικά 1.171 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν λαμβουδίνη σε δόση 100 mg.

Διαταραχές του αίμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αγειοίδημα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές	Αυξήσεις της ALT (βλ. παράγραφο 4.4).
Παροξυσμοί της ηπατίτιδας, που ανιχνεύονται κυρίως με αύξηση της ALT στον ορό, έχουν αναφερθεί 'κατά τη θεραπεία' και μετά από διακοπή της λαμβουδίνης. Οι περισσότερες καταστάσεις περιορίστηκαν από μόνες τους, ωστόσο πολύ σπανίως έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αυξήσεις της CPK
Συχνές	Μυικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν μυαλγία κράμπες κράμπες*
Μη γνωστές	Ραβδομύολυση

* Σε μελέτες Φάσης III η συχνότητα που παρατηρήθηκε στην θεραπευτική ομάδα της λαμβουδίνης, δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών, δεν διαπιστώθηκαν νέα προβλήματα ασφάλειας σε σχέση με τους ενήλικες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Σε ασθενείς με HIV - λοίμωξη, έχουν αναφερθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας και περιφερικής νεφροπάθειας (ή παραισθησίας). Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και εκείνων που έλαβαν λαμβουδίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα, δεν είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Για περιπτώσεις υπερβολικής

λήψης στους ανθρώπους τα υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα. Θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί και οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερβολική λήψη της λαμβουδίνης.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρόλο ότι δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία - Αντικα για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, Κωδικός ATC: J05AF05.

Μηχανισμός δράσης

Η λαμβουδίνη είναι ένας αντιικός παράγοντας εξαιρετικά δραστήριος έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, σε όλες τις κυτταρικές σειρές που μελετήθηκαν καθώς και σε μολυνθέντα πειραματόζωα.

Η λαμβουδίνη μεταβολίζεται και στα μολυνθέντα και στα υγιή κύτταρα προς το τριφωσφορικό (TP) παράγωγο, το οποίο είναι η δραστήρια μορφή της μητρικής ένωσης. Ο χρόνος ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής του τριφωσφορικού παραγώγου στα ηπατοκύτταρα είναι 17-19 ώρες *in vitro*. Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δρα ως υπόστρωμα για την ιική πολυμεράση του HBV.

Ο σχηματισμός επιπροσθέτου ιικού DNA, αναστέλλεται με ενσωμάτωση του τριφωσφορικού παραγώγου της λαμβουδίνης, στην αλυσίδα και επακολουθεί τερματισμός της αλυσίδας.

Το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης δεν παρεμβαίνει στο φυσιολογικό κυτταρικό δεοξυνουκλεϊνικό μεταβολισμό. Επίσης είναι μόνο ασθενής αναστολέας της άλφα και βήτα πολυμεράσης του DNA των θηλαστικών. Επιπροσθέτως, το τριφωσφορικό παράγωγο της λαμβουδίνης έχει μικρή επίδραση στο περιεχόμενο του DNA των κυττάρων των θηλαστικών.

Σε μελέτες σχετιζόμενες με πιθανές δράσεις του φαρμάκου στη μιτοχονδριακή δομή, στο περιεχόμενο του DNA, και στη λειτουργία του, η λαμβουδίνη δεν είχε αξιόλογες τοξικές επιδράσεις. Η λαμβουδίνη έχει πολύ χαμηλό δυναμικό μείωσης του περιεχομένου του μιτοχονδριακού DNA, επίσης δεν ενσωματώνεται μόνιμα στο μιτοχονδριακό DNA, και δεν δρα ως αναστολέας της γάμμα πολυμεράσης του μιτοχονδριακού DNA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εμπειρία σε ασθενείς με ΧΗΒ και θετικό ΗΒεΑg και αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια

Σύμφωνα με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αγωγή 1 έτους με λαμβουδίνη περιόρισε σημαντικά τον ρυθμό αντιγραφής του HBV DNA {34-57 % των ασθενών ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης της δοκιμασίας (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1.6pg/ml)}, ομαλοποίησε τα επίπεδα της ALT (40-72 % των ασθενών), οδήγησε σε ορομετατροπή ως προς το ΗΒεΑg (απώλεια του ΗΒεΑg και ανίχνευση ΗbeAb με απώλεια HBV DNA [με συμβατική δοκιμασία], 16-18 % των ασθενών), βελτίωσε την ιστολογική εικόνα (38-52 % των ασθενών είχαν ≥ 2 βαθμούς μείωση του Δείκτη Ιστολογικής Δραστηριότητας [ΔΙΔ] Knodell) και επιβράδυνε την εξέλιξη σε ίνωση (σε 3-17 % των ασθενών) και εξέλιξη σε κίρρωση.

Η συνεχιζόμενη θεραπεία με λαμβουδίνη για άλλα 2 χρόνια σε ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιτύχουν συγκεντρώσεις ΗbeΑg στον ορό στις αρχικές ελεγχόμενες μελέτες ενός έτους είχε σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω βελτίωση στην υπερνίκηση της ίνωσης. Σε ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 41/82 (50%) των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση στη φλεγμονή του ήπατος και 40/56

(71 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV παρουσίασαν βελτίωση. Βελτίωση της γεφυροποιού εμφανίστηκε σε 19/30 (63 %) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και σε 22/44 (50 %) των ασθενών με τη μετάλλαξη. Πέντε τοις εκατό (3/56) των ασθενών χωρίς μετάλλαξη YMDD και 13 % (11/82) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD παρουσίασαν επιδείνωση της ηπατικής φλεγμονής σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Εξέλιξη σε κίρρωση εμφανίστηκε σε 4/68 (6%) των ασθενών με μετάλλαξη YMDD, ενώ κανένας ασθενής χωρίς τη μετάλλαξη δεν παρουσίασε κίρρωση.

Σε μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε Ασιάτες ασθενείς (NUCB3018) το ποσοστό ορομετατροπής του HBeAg και το ποσοστό επανόδου της ALT στο φυσιολογικό στο τέλος της περιόδου θεραπείας 5 ετών ήταν 48 % (28/58) και 47 % (15/32) αντίστοιχα. Η ορομετατροπή του HBeAg αυξήθηκε στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ALT, 77 % (20/26) των ασθενών με επίπεδα ALT πριν τη θεραπεία > 2 x ULN παρουσίασαν ορομετατροπή. Στο τέλος των 5 ετών, όλοι οι ασθενείς είχαν επίπεδα HBV DNA που δεν ήταν ανιχνεύσιμα ή ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα πριν τη θεραπεία.

Περισσότερα αποτελέσματα από τη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 2 με βάση την κατάσταση της μετάλλαξης YMDD

Πίνακας 2: Αποτελέσματα δραστηριότητας 5 ετών με βάση την κατάσταση του YMDD (Ασιατική Μελέτη) NUCB3018

Κατάσταση μετάλλαξης YMDD του HBV	Συμμετέχοντες, % (αρ.)	
	YMDD ¹	Μη- YMDD ¹
<u>Ορομετατροπή HBeAg</u>		
- Όλοι οι ασθενείς	38 (15/40)	72 (13/18)
- Αρχική ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Αρχική ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA</u>		
- Τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Εβδομάδα 260 ⁴		
αρνητικό	8 (2/25)	0
θετικό < αρχική	92 (23/25)	100 (4/4)
θετικό > αρχική	0	0
<u>Επάνοδος ALT σε φυσιολογικό επίπεδο</u>		
- Τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας φυσιολογικό		
πάνω από το φυσιολογικό	28 (11/40)	33 (6/18)
	73 (29/40)	67 (12/18)
- Εβδομάδα 260		
φυσιολογικό	46 (13/28)	50 (2/4)
πάνω από το φυσιολογικό < αρχική	21 (6/28)	0
πάνω από το φυσιολογικό > αρχική	32 (9/28)	50 (2/4)

1. Οι ασθενείς που ορίστηκαν ότι έχουν τη μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με ≥ 5% μετάλλαξη YMDD του HBV σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών. Οι ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως μη έχοντες μετάλλαξη YMDD ήταν εκείνοι με > 95% φυσικό τύπο HBV σε όλες τις ετήσιες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της περιόδου 5 ετών της μελέτης.
2. Ανώτατο φυσιολογικό όριο
3. Διάλυμα Abbott Genostics της δοκιμασίας υβριδισμού (LLOD < 1.6 pg/ml)
4. Δοκιμασία Chiron Quantiplex (LLOD 0.7 Meq/ml)

Συγκριτικά στοιχεία σύμφωνα με τη κατάσταση του YMDD ήταν επίσης διαθέσιμα για ιστολογική αξιολόγηση αλλά μόνο μέχρι τρία χρόνια. Από τους ασθενείς με μετάλλαξη YMDD του HBV, 18/39 (46 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 9/39 (23 %) παρουσίασαν επιδείνωση. Από τους ασθενείς που δεν είχαν τη μετάλλαξη, 20/27 (74 %) παρουσίασαν βελτίωση της νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 2/27 (7 %) παρουσίασαν επιδείνωση.

Μετά την ορομετατροπή του HBeAg, η ορολογική ανταπόκριση και η κλινική ύφεση διατηρούνται γενικά μετά τη διακοπή της λαμβουδίνης. Ωστόσο μπορεί να εμφανισθούν υποτροπές μετά την ορομετατροπή. Σε μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ορομετατροπή και διέκοψαν τη λαμβουδίνη, εμφανίστηκε όψιμη ιολογική υποτροπή στο 39% αυτών των ατόμων. Επομένως μετά την ορομετατροπή του HBeAg οι ασθενείς πρέπει περιοδικά να παρακολουθούνται για την διατήρηση της ορολογικής και κλινικής ανταπόκρισης. Σε ασθενείς που δεν διατηρούν παρατεταμένη ορολογική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της θεραπείας είτε με λαμβουδίνη ή με εναλλακτικό αντιϊκό παράγοντα για την συνέχιση του κλινικού ελέγχου του HBV.

Σε ασθενείς που παρακολούθηθηκαν έως 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας στον ένα χρόνο, οι αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που είχαν λάβει λαμβουδίνη από ότι σε ασθενείς που είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Σύγκριση των μετά τη θεραπεία αυξήσεων της ALT μεταξύ των εβδομάδων 52 και 68 σε ασθενείς που διέκοψαν τη λαμβουδίνη την 52η εβδομάδα και ασθενών που στις ίδιες μελέτες έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της αγωγής φαίνεται στον πίνακα 3. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αύξηση της ALT μετά τη θεραπεία σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης ήταν χαμηλό και παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη ή εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία σε 2 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε Ενήλικες

Μη φυσιολογική τιμή	Ασθενείς με αυξήσεις της ALT/ Ασθενείς με παρατηρήσεις*	
	Λαμβουδίνη	Εικονικό φάρμακο
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x αρχική τιμή [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και απόλυτη ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x αρχική τιμή και χολερυθρίνη >2 x ULN και ≥ 2 x αρχική τιμή	1/137 (0.7 %)	1/116 (0.9 %)

*Κάθε ασθενής μπορεί να αντιπροσωπεύεται σε μία ή περισσότερες κατηγορίες.

[†]Συγκριτικά με τοξικότητα 3ου βαθμού σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του WHO.

ULN = Ανώτερο φυσιολογικό όριο (Upper limit of normal).

Εμπειρία σε ασθενείς με XHB και αρνητικό HbeAg

Τα αρχικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δραστηριότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς με XHB και αρνητικό HbeAg είναι ίδια με τους ασθενείς με XHB και θετικό HbeAg, με 71% των ασθενών να παρουσιάζει καταστολή του HBV DNA κάτω από το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας, 67% επάνοδο της ALT στο φυσιολογικό και 38% με βελτίωση του HAI μετά από ένα έτος θεραπείας. Όταν διακόπηκε η λαμβουδίνη, η πλειοψηφία των ασθενών, η πλειοψηφία των ασθενών (70%) παρουσίασαν επανεμφάνιση του αναδιπλασιασμού του ιού. Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από μία εκτεταμένη μελέτη θεραπείας σε ασθενείς HbeAg αρνητικούς (NUCAB3017) που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας στη μελέτη αυτή, επάνοδος της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA εμφανίστηκε σε 30/69 (43 %) και 32/68 (47 %) των ασθενών αντίστοιχα και βελτίωση της βαθμολογίας νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας σε 18/49 (37 %) των ασθενών. Από τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη YMDD του HBV, 14/22 (64 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 1/22 (5 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Από τους ασθενείς με τη

μετάλλαξη, 4/26 (15 %) παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας και 8/26 (31 %) παρουσίασαν επιδείνωση σε σύγκριση με την κατάσταση πριν τη θεραπεία. Κανένας ασθενής από τις δύο ομάδες δεν παρουσίασε εξέλιξη σε κίρρωση.

Συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης YMDD του HBV και επίπτωση στην ανταπόκριση στη θεραπεία
Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε επιλογή της μετάλλαξης YMDD του HBV σε περίπου 24% των ασθενών μετά από ένα έτος θεραπείας, που αυξάνονται σε 69% μετά από 5 έτη θεραπείας. Η ανάπτυξη μετάλλαξης YMDD του HBV σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία σε μερικούς ασθενείς, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα HBV DNA και την αύξηση της ALT από τα προηγούμενα επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την εξέλιξη των σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής νόσου και/ή την επιδείνωση των ευρημάτων ηπατικής νεκρωτικής-φλεγμονώδους δραστηριότητας. Δεδομένου του κινδύνου μετάλλαξης YMDD του HBV, η διατήρηση της μονοθεραπείας με λαμβουδίνη δεν είναι κατάλληλη σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό στις ή πέραν των 24 εβδομάδων θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΧΗΒ με μετάλλαξη YMDD του HBV και με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (NUC20904), με μειωμένη ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στη λαμβουδίνη (n=95), η προσθήκη adefovir dipirivoxil 10 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τη λαμβουδίνη 100 mg για 52 εβδομάδες οδήγησε σε μέση μείωση του HBV DNA κατά 4.6 log₁₀ αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη μέση αύξηση κατά 0.3 log₁₀ αντίγραφα/ml στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με λαμβουδίνη. Επάνοδος των επιπέδων ALT στο φυσιολογικό εμφανίστηκε στο 31 % (14/45) των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία έναντι 6 % (3/47) των ασθενών που έλαβαν μόνο λαμβουδίνη. Η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε (παρακολούθηση μελέτης NUC20917) με τη συνδυασμένη θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας έως την εβδομάδα 104, ενώ οι ασθενείς παρουσίαζαν συνεχή βελτίωση ως προς την ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση.

Σε μία αναδρομική μελέτη για τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με την απότομη αύξηση του HBV DNA, 159 Ασιάτες ασθενείς HBeAg θετικοί, έλαβαν λαμβουδίνη και παρακολούθηθηκαν για μία μέση περίοδο 30 μηνών περίπου. Οι ασθενείς με επίπεδα HBV DNA μεγαλύτερα από 200 αντίγραφα/mL στους 6 μήνες (24 εβδομάδες) θεραπείας με λαμβουδίνη είχαν 60% πιθανότητα να αναπτύξουν μετάλλαξη YMDD συγκριτικά με 8% εκείνων με επίπεδα HBV DNA μικρότερα από 200 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες θεραπείας με λαμβουδίνη. Οι κίνδυνοι ανάπτυξης μετάλλαξης YMDD ήταν 63% έναντι 13% στα 1000 αντίγραφα/ml (NUCB3009 και NUCB3018).

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Δοκιμές ελεγχόμενες ως προς εικονικό φάρμακο θεωρήθηκαν ακατάλληλες για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και δεν έχουν διεξαχθεί. Σε μη ελεγχόμενες δοκιμές, στα πλαίσια των οποίων χορηγήθηκε λαμβουδίνη πριν και κατά την διάρκεια μεταμόσχευσης, διαπιστώθηκε αποτελεσματική ελάττωση των επιπέδων του HBV DNA και ομαλοποίηση της ALT. Η παράταση της αγωγής με λαμβουδίνη μετά την μεταμόσχευση οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας επαναμόλυνσης του μοσχεύματος από τον HBV, αυξημένη συχνότητα εξαφάνισης του HBsAg και ετήσια επιβίωση της τάξεως του 76-100 %.

Όπως αναμένεται λόγω της συνύπαρξης ανοσοκαταστολής, η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης YMDD του HBV μετά από θεραπεία 52 εβδομάδων ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (36 % - 64 %), συγκριτικά προς ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ΧΗΒ (14 % - 32 %).

Σαράντα ασθενείς (HBeAg αρνητικοί ή HBeAg θετικοί) με είτε μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είτε υποτροπή HBV μετά από μεταμόσχευση ήπατος και με μετάλλαξη YMDD, εισήχθησαν σε ένα ανοιχτό σκέλος της μελέτης NUC20904. Η προσθήκη 10 mg adefovir dipirivoxil μία φορά την ημέρα στη λαμβουδίνη 100 mg για 52 εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα τη μέση μείωση του HBV DNA κατά 4,6 log₁₀ αντίγραφα/ml. Μετά από ένα έτος θεραπείας, παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Αυτός ο βαθμός ιολογικής καταστολής διατηρήθηκε (παρακολούθηση μελέτης NUC20917) με τη συνδυασμένη θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας έως την

εβδομάδα 104, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς είχαν βελτιωμένους δείκτες ηπατικής λειτουργίας και συνέχισαν να έχουν κλινικό όφελος.

Εμπειρία σε ασθενείς με ΧΗΒ με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε 651 ασθενείς με κλινικά αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β και ιστολογικά επιβεβαιωμένη ίνωση ή κίρρωση, η θεραπεία με λαμβουδίνη (μέσης διάρκειας 32 μηνών) μείωσε σημαντικά το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου (34/436, 7.8 % για τη λαμβουδίνη έναντι 38/215, 17.7 % για το εικονικό φάρμακο, $p=0.001$), γεγονός που καταδείχθηκε από μία σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με αυξημένη βαθμολογία Child-Pugh (15/436, 3.4 % έναντι 19/215, 8.8 %, $p=0.023$) η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (17/436, 3.9 % έναντι 16/215, 7.4 %, $p=0.047$). Το ποσοστό συνολικής εξέλιξης της νόσου στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν υψηλότερο για τα άτομα με ανιχνεύσιμο DNA της μετάλλαξης YMDD του HBV (23/209, 11 %) σε σύγκριση με αυτούς με ανιχνεύσιμη μετάλλαξη YMDD του HBV (11/221, 5 %). Ωστόσο, η εξέλιξη της νόσου στα YMDD άτομα στην ομάδα της λαμβουδίνης ήταν χαμηλότερη από την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (23/209, 11 % έναντι 38/214, 18 % αντίστοιχα). Επιβεβαιωμένη HbeAg ορομετατροπή εμφανίστηκε σε 47% (118/252)των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη και 93 % (320/345) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με λαμβουδίνη έγιναν αρνητικοί ως προς το HBV DNA (VERSANT [έκδοση 1], bDNA δοκιμασία, LLOD < 0.7 MEq/ml) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εμπειρία σε παιδιά και εφήβους

Η λαμβουδίνη έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους με αντιρροπούμενη ΧΗΒ σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με 286 ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Ο πληθυσμός αυτός πρωταρχικά αποτελείτο από παιδιά με ελάσσονα ηπατίτιδα. Η δόση 3 mg/kg μία φορά την ημέρα (μέχρι μέγιστη δόση 100 mg ημερησίως) χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά 2 έως 11 ετών και η δόση 100 mg μία φορά την ημέρα σε εφήβους 12 ετών και άνω. Η δόση αυτή χρειάζεται περαιτέρω επαλήθευση. Η διαφορά στους ρυθμούς ορομετατροπής του HbeAg (απώλεια HBeAg και HBV DNA με ανίχνευση HBeAb) μεταξύ εικονικού φαρμάκου και λαμβουδίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτό τον πληθυσμό (οι ρυθμοί μετά ένα χρόνο ήταν 13 % (12/95) για το εικονικό φάρμακο έναντι 22 % (42/191) για τη λαμβουδίνη, $p=0.057$). Η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης YMDD του HBV ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες, κυμαινόμενη από 19 % την εβδομάδα 52 μέχρι 45 % σε ασθενείς που αντιμετώπισθηκαν συνεχώς για 24 μήνες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λαμβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης από το στόμα στους ενήλικες κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 80 και 85 %. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο ορό (C_{max}) είναι περίπου μία ώρα. Σε θεραπευτική δόση π.χ. 100 mg μία φορά ημερησίως, η ανώτατη συγκέντρωση στον ορό C_{max} κυμαίνεται από 1.1 – 1.5 $\mu\text{g/ml}$ και η συγκέντρωση ουδού είναι 0.015- 0.020 $\mu\text{g/ml}$.

Η σύγχρονη χορήγηση της λαμβουδίνης με τροφή είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση του t_{max} και τη μείωση του C_{max} (μειώθηκε κατά 47 %). Εν τούτοις, η βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (η οποία βασίζεται στην αμετάβλητη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - AUC) δεν επηρεάστηκε, συνεπώς το Zeffix μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1.3 l/kg. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δόσολογίας και παρουσιάζει χαμηλή δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος τη λευκοματίνη.

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης λαμβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο

υγρό/ συγκέντρωση λαμβουδίνης στον ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 0.12.

Βιομετασχηματισμός

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη με νεφρική κάθαρση. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμβουδίνη, είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10 %) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Αποβολή

Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0.3 l/h/kg. Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι 5 - 7 ώρες. Η πλειονότητα της λαμβουδίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργού απέκκρισης (οργανικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς). Η νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 70 % της αποβολής της λαμβουδίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποδεικνύουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Είναι απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται από την ηπατική ανεπάρκεια. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που υφίστανται μεταμόσχευση ήπατος, έδειξαν ότι η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης, εκτός αν συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης υποδεικνύει ότι η φυσιολογική γήρανση με επακόλουθη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη, εκτός αν οι ασθενείς έχουν κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Στα επίπεδα των υψηλότερων δόσεων, παρατηρήθηκαν μικρές επιδράσεις σε δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, με ταυτόχρονες περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μία μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ουδετεροπενία. Τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν συχνά κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές, αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, έδειξε δραστηριότητα σε μία *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονιδιοτοξική σε δόσεις που έδωσαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα γύρω στις 60 - 70 φορές υψηλότερες από τα προβλεπόμενα κλινικά επίπεδα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιογόνος δράση της λαμβουδίνης δεν επιβεβαιώνεται με *in vivo* δοκιμές, το συμπέρασμα είναι ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονιδιοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Από μελέτες επί της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν προέκυψαν ενδείξεις τερατογένεσης ή επίδρασης στην γονιμότητα για αρσενικά ή θηλυκά ζώα. Η λαμβουδίνη επάγει πρόιμη θνησιμότητα του εμβρύου όταν χορηγείται σε έγκυα κουνέλια σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο, αλλά όχι σε αρουραίους ακόμα και σε πολύ υψηλές συστηματικές εκθέσεις.

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης με λαμβουδίνη σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη (20 % w/v)
Παραυδρόξυ βενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218)
Παραυδρόξυ βενζοϊκό προπυλεστέρα (E216)
Κιτρικό οξύ (άνυδρο)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Κιτρικό νάτριο
Βελτιωτικό γεύσης φράουλα τεχνητό
Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα τεχνητό
Κεκαθαρισμένο νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 1 μήνας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 240 ml πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης μέσα σε αδιαφανή, λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Το κουτί περιέχει επίσης ένα εξάρτημα προσαρμογής του εφαρμογέα από πολυαιθυλένιο και ένα εφαρμογέα 10 ml για χρήση από το στόμα, που αποτελείται από ένα κυλινδρικό σώμα από πολυπροπυλένιο (με διαβαθμίσεις ανά ml) και έμβολο από πολυαιθυλένιο.

Ο εφαρμογέας για χρήση από το στόμα παρέχεται για την ακριβή μέτρηση της συνιστώμενης δόσης του πόσιμου διαλύματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/114/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Ιουλίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) , ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

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

Πόσιμο διάλυμα:

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΔΙΣΚΙΩΝ – κουτί 28 δισκίων, κουτί 84 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zeffix 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κουτί 28 δισκίων, κουτί 84 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 100 mg δισκία
λαμβουδίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΟΣΙΜΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg λαμβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μεταξύ άλλων περιέχει
ζάχαρη (σακχαρόζη), νάτριο, προπυλενογλυκόλη (E1520), συντηρητικά: παραϋδροξυβενζοϊκό
μεθυλεστέρα (E218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε φιάλη περιέχει 240 ml πόσιμου διαλύματος
Η συσκευασία περιέχει ένα εφαρμογέα για χρήση από το στόμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το διάλυμα να απορρίπτεται ένα μήνα μετά το πρώτο άνοιγμα

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/114/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zeffix 5 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeffix 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg λαμβουδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μεταξύ άλλων περιέχει
ζάχαρη (σακχαρόζη), νάτριο, προπυλενογλυκόλη (E1520), συντηρητικά: παραϋδροξυβενζοϊκό
μεθυλεστέρα (E218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε φιάλη περιέχει 240 ml πόσιμου διαλύματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το διάλυμα να απορρίπτεται ένα μήνα μετά το πρώτο άνοιγμα

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/114/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zeffix 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λαμβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Zeffix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zeffix
3. Πώς να πάρετε το Zeffix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zeffix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zeffix και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Zeffix είναι η λαμβουδίνη.

Το Zeffix χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μακροχρόνιας (χρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ενήλικες.

Το Zeffix είναι ένα αντι-ικό φάρμακο που καταστέλλει τον ιό της ηπατίτιδας Β και ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Η ηπατίτιδα Β είναι ένας ιός που μολύνει το ήπαρ, προκαλεί μακροχρόνια (χρόνια) λοίμωξη και μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Zeffix μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν βλάβη στο ήπαρ αλλά αυτό λειτουργεί ακόμα φυσιολογικά (*αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια*) και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα σε άτομα που έχουν βλάβη στο ήπαρ και αυτό δεν λειτουργεί φυσιολογικά (*μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια*).

Η θεραπεία με το Zeffix μπορεί να μειώσει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό σας. Αυτή η μείωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βλάβης στο ήπαρ και βελτίωση της λειτουργίας του ήπατός σας. Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Zeffix. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zeffix

Μην πάρετε το Zeffix

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λαμβουδίνη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (*αναφέρονται στην Παράγραφο 6*).
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Zeffix ή άλλα παρόμοια φάρμακα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν είχατε ποτέ κάποιο άλλο τύπο **ηπατικής νόσου**, όπως η ηπατίτιδα C
- εάν είστε πολύ **υπέρβαροι** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας. **Βλ. Παράγραφο 4** για περισσότερες πληροφορίες για τους κινδύνους.

Μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, διότι υπάρχει κίνδυνος, η ηπατίτιδά σας να επιδεινωθεί. Όταν διακόψετε τη λήψη του Zeffix, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη. Βλ. παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες για το πώς να πάρετε το Zeffix.

Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη με ηπατίτιδα B μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (για παράδειγμα, με κοινή χρήση βελόνων). Το Zeffix δεν θα σταματήσει τη μετάδοση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B σε άλλους ανθρώπους. Για να προστατεύσετε τους άλλους από τη λοίμωξη με ηπατίτιδα B:

- **Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό** κατά τη στοματική ή τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή.
- **Μη διακινδυνεύετε τη μεταφορά αίματος** – για παράδειγμα, μη μοιράζεστε τις ίδιες βελόνες.

Άλλα φάρμακα και Zeffix

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Zeffix.

Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Zeffix:

- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.
- άλλα φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV** (μερικές φορές ονομάζεται ιός του AIDS)
- εμτρισιταβίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV ή ηπατίτιδα B**).
- κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Zeffix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Θηλασμός

Το Zeffix μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ή αν σκέπτεστε να θηλάσετε:

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** πριν λάβετε το Zeffix.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zeffix μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

- ➔ Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Zeffix περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πως να πάρετε το Zeffix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας

Το Zeffix βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να ελέγχετε τη λοίμωξή σας και να εμποδίσετε την επιδείνωση της ασθένειάς σας.

- ➔ **Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη σύσταση του.**

Τι δόση πρέπει να πάρετε

Η συνήθης δόση του Zeffix είναι ένα δισκίο (100 mg λαμβουδίνης) μία φορά ημερησίως.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας. Διατίθεται στοματικό διάλυμα Zeffix για άτομα που χρειάζονται χαμηλότερη δόση από τη συνηθισμένη, ή που δεν μπορούν να πάρουν δισκία.

- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει στην περίπτωση σας.

Αν ήδη λαμβάνετε κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει λαμβουδίνη για λοίμωξη από τον ιό HIV, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί την υψηλότερη δόση, (συνήθως 150 mg δις ημερησίως) διότι η δόση λαμβουδίνης στο Zeffix (100 mg) δεν είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Αν σχεδιάζετε να αλλάξετε τη θεραπεία σας για HIV, συζητήστε το πρώτα με το γιατρό σας.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό. Το Zeffix μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zeffix από την κανονική

Αν τυχαία πάρετε μεγάλη ποσότητα Zeffix είναι απίθανο να σας δημιουργήσει οποιαδήποτε σοβαρά προβλήματα. Αν πάρετε τυχαία μεγάλη ποσότητα, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο για τις πρώτες βοήθειες και άλλες συμβουλές.

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Zeffix

Αν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία σας όπως προηγουμένως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zeffix

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Zeffix χωρίς να ρωτήσετε το γιατρό σας. Υπάρχει πιθανότητα επιδείνωσης της ηπατίτιδάς σας (βλ. παράγραφο 2). Όταν διακόψετε τη λήψη του Zeffix, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές με Zeffix ήταν κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό, κεφαλαλγία, δυσφορία και άλγος στομάχου, ναυτία, έμετος και διάρροια, μερικές φορές αύξηση των ηπατικών ενζύμων και των ενζύμων που παράγονται στους μυς(βλέπε παρακάτω).

Αλλεργική αντίδραση

Αυτές είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία περιλαμβάνουν:

- οίδημα στα βλέφαρα, το πρόσωπο ή τα χείλη.
- δυσκολία στη κατάποση ή στην αναπνοή

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Διακόψτε τη λήψη του Zeffix**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιστεύεται ότι προκαλούνται από το Zeffix

Μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος:

- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (*τρανσαμινάσες*), που μπορεί να αποτελεί ένδειξη φλεγμονής ή βλάβης στο ήπαρ.

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- κράμπες και μυϊκοί πόνοι
- εξάνθημα ή κνίδωση οπουδήποτε στο σώμα.

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση των επιπέδων ενός ενζύμου στους μύες (*φωσφοκινάση της κρεατίνης*) που μπορεί να είναι ένδειξη ότι ο σωματικός ιστός έχει υποστεί βλάβη.

Μία πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα) είναι:

- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, αλλά η ακριβής τους συχνότητα είναι άγνωστη

- διάσπαση του μυϊκού ιστού
- επιδείνωση της ηπατικής νόσου μετά τη διακοπή του Zeffix ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν ο ιός της ηπατίτιδας B γίνει ανθεκτικός στο Zeffix. Αυτή μπορεί να είναι θανατηφόρος για μερικά άτομα.

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*).

Εάν παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

➔ **Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε το Zeffix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη πάρετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zeffix

Η δραστική ουσία είναι η λαμβουδίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λαμβουδίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, πολυσορβικό 80, συνθετικά οξείδια σιδήρου κίτρινο και κόκκινο.

Εμφάνιση του Zeffix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zeffix διατίθενται σε blister με σύστημα ασφαλείας και περιέχουν 28 ή 84 δισκία.

Τα δισκία είναι χρώματος καραμελέ, σχήματος καψακίου, αμφίκυρτα με χαραγμένο το “GX CG5” στην μία πλευρά.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline 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 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

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

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

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
GlaxoSmithKline AB

Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zeffix 5 mg/ml Πόσιμο Διάλυμα λαμβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Zeffix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zeffix
3. Πώς να πάρετε το Zeffix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zeffix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zeffix και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Zeffix είναι η λαμβουδίνη.

Το Zeffix χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μακροχρόνιας (χρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ενήλικες.

Το Zeffix είναι ένα αντι-ικό φάρμακο που καταστέλλει τον ιό της ηπατίτιδας Β και ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Η ηπατίτιδα Β είναι ένας ιός που μολύνει το ήπαρ, προκαλεί μακροχρόνια (χρόνια) λοίμωξη και μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Zeffix μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν βλάβη στο ήπαρ αλλά αυτό λειτουργεί ακόμα φυσιολογικά (*αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια*) και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα σε άτομα που έχουν βλάβη στο ήπαρ και αυτό δεν λειτουργεί φυσιολογικά (*μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια*).

Η θεραπεία με το Zeffix μπορεί να μειώσει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό σας. Αυτή η μείωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βλάβης στο ήπαρ και βελτίωση της λειτουργίας του ήπατός σας. Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Zeffix. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zeffix

Μην πάρετε το Zeffix

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λαμβουδίνη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου. (*αναφέρονται στην Παράγραφο 6*).
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Zeffix ή άλλα παρόμοια φάρμακα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν είχατε ποτέ κάποιο άλλο τύπο **ηπατικής νόσου**, όπως η ηπατίτιδα C
 - εάν είστε πολύ **υπέρβαροι** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας. **Βλ. Παράγραφο 4** για περισσότερες πληροφορίες για τους κινδύνους.

Μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, διότι υπάρχει κίνδυνος, η ηπατίτιδά σας να επιδεινωθεί. Όταν διακόψετε τη λήψη του Zeffix, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη. Βλ. παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες για το πώς να πάρετε το Zeffix.

Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη με ηπατίτιδα B μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (για παράδειγμα, με κοινή χρήση βελόνων). Το Zeffix δεν θα σταματήσει τη μετάδοση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B σε άλλους ανθρώπους. Για να προστατεύσετε τους άλλους από τη λοίμωξη με ηπατίτιδα B:

- **Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό** κατά τη στοματική ή τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή.
- **Μη διακινδυνεύετε τη μεταφορά αίματος** – για παράδειγμα, μη μοιράζεστε τις ίδιες βελόνες.

Άλλα φάρμακα και Zeffix

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Zeffix.

Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Zeffix:

- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.
 - άλλα φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV** (μερικές φορές ονομάζεται ιός του AIDS)
 - εμτρισιταβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV ή ηπατίτιδα B**.
 - κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**
- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Zeffix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Θηλασμός

Το Zeffix μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ή αν σκέπτεστε να θηλάσετε:

- ➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** πριν λάβετε το Zeffix.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zeffix μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

➔ Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Zeffix περιέχει ζάχαρη, συντηρητικά, προπυλενογλυκόλη και νάτριο

Αν είστε διαβητικοί, σημειώστε ότι κάθε δόση Zeffix (100 mg = 20 ml) περιέχει 4 g σακχαρόζης.

Το Zeffix περιέχει σακχαρόζη. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα είδη σακχάρων, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε Zeffix. Η σακχαρόζη μπορεί να βλάψει τα δόντια.

Το Zeffix περιέχει συντηρητικά (*παραϋδροξυβενζοϊκά*) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς όψιμου τύπου).

Αυτό το φάρμακο περιέχει 400 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε δόση 20 ml.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 58,8 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε 20 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,9% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

3. Πως να πάρετε το Zeffix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας

Το Zeffix βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να ελέγχετε τη λοίμωξή σας και να εμποδίσετε την επιδείνωση της ασθένειάς σας.

➔ **Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Zeffix χωρίς τη σύσταση του.**

Τι δόση πρέπει να πάρετε

Η συνήθης δόση του Zeffix είναι 20 ml (100 mg λαμβουδίνης) μία φορά ημερησίως.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει στην περίπτωση σας.

Αν ήδη λαμβάνετε κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει λαμβουδίνη για λοίμωξη από τον ιό HIV, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί την υψηλότερη δόση, (συνήθως 150 mg δύο φορές την ημέρα) διότι η δόση λαμβουδίνης στο Zeffix (100 mg) δεν είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Αν σχεδιάζετε να αλλάξετε τη θεραπεία σας για HIV, συζητήστε το πρώτα με το γιατρό σας.

Το Zeffix μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Βλέπε το διάγραμμα και τις οδηγίες μετά την παράγραφο 6 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης για τον τρόπο μέτρησης και λήψης της δόσης του φαρμάκου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zeffix από την κανονική

Αν τυχαία πάρετε μεγάλη ποσότητα Zeffix είναι απίθανο να σας δημιουργήσει οποιαδήποτε σοβαρά προβλήματα. Αν πάρετε τυχαία μεγάλη ποσότητα ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο για τις πρώτες βοήθειες και άλλες συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zeffix

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία σας όπως προηγουμένως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Zeffix

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Zeffix χωρίς να ρωτήσετε το γιατρό σας. Υπάρχει πιθανότητα επιδείνωσης της ηπατίτιδής σας (βλ. παράγραφο 2). Όταν διακόψετε τη λήψη του Zeffix, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον τέσσερις μήνες για να εντοπίσει τυχόν προβλήματα. Αυτό σημαίνει ότι θα ληφθούν δείγματα αίματος για να ελεγχθούν τυχόν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές με Zeffix ήταν κόπωση, λοιμώξεις του αναπνευστικού, δυσφορία στο λαιμό, κεφαλαλγία, δυσφορία και άλγος στομάχου, ναυτία, έμετος και διάρροια, μερικές φορές αύξηση των ηπατικών ενζύμων και των ενζύμων που παράγονται στους μυς (βλέπε παρακάτω).

Αλλεργική αντίδραση

Αυτές είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία περιλαμβάνουν:

- οίδημα στα βλέφαρα, το πρόσωπο ή τα χείλη.
- δυσκολία στη κατάποση ή στην αναπνοή.

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. Διακόψτε τη λήψη του Zeffix.**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιστεύεται ότι προκαλούνται από το Zeffix

Μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (*τρανσαμινάσες*), που μπορεί να αποτελεί ένδειξη φλεγμονής ή βλάβης στο ήπαρ

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- κράμπες και μυϊκοί πόνοι
- εξάνθημα ή κνίδωση οπουδήποτε στο σώμα.

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση των επιπέδων ενός ενζύμου στους μύες (*φωσφοκινάση της κρεατίνης*) που μπορεί να είναι ένδειξη ότι ο σωματικός ιστός έχει υποστεί βλάβη.

Μία πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτή μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα) είναι:

- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, αλλά η ακριβής τους συχνότητα είναι άγνωστη

- διάσπαση του μυϊκού ιστού
- επιδείνωση της ηπατικής νόσου μετά τη διακοπή του Zeffix ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν ο ιός της ηπατίτιδας Β γίνει ανθεκτικός στο Zeffix. Αυτή μπορεί να είναι θανατηφόρα για μερικά άτομα.

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).

Εάν παρουσιάσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

➔ **Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zeffix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη και στο κουτί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

Το διάλυμα να απορρίπτεται ένα μήνα μετά το πρώτο άνοιγμα.

Μη πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zeffix

Η δραστική ουσία είναι η λαμβουδίνη. Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg λαμβουδίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, παραϋδρόξυ βενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218), παραϋδρόξυ βενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), κιτρικό οξύ, προπυλενογλυκόλη (E1520), κιτρικό νάτριο, βελτιωτικό γεύσης φράουλα τεχνητό, βελτιωτικό γεύσης μπανάνα τεχνητό, κεκαθαρισμένο νερό.

Εμφάνιση του Zeffix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πόσιμο διάλυμα Zeffix διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν μία λευκή φιάλη πολυαιθυλενίου, με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά. Το διάλυμα είναι καθαρό, άχρωμο έως υποκίτρινο με γεύση φράουλα/μπανάνα. Η φιάλη περιέχει 240 ml πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης (5 mg/ml). Η συσκευασία περιλαμβάνει ένα εφαρμογέα με διαβαθμίσεις ανά ml για χρήση από το στόμα, καθώς και ένα προσαρμογέα του εφαρμογέα ο οποίος πρέπει να προσαρμόζεται στη φιάλη πριν τη χρήση.

Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το προϊόν, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον Υπεύθυνο Άδειας Κυκλοφορίας:

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)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
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: + 34 900 202 700
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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

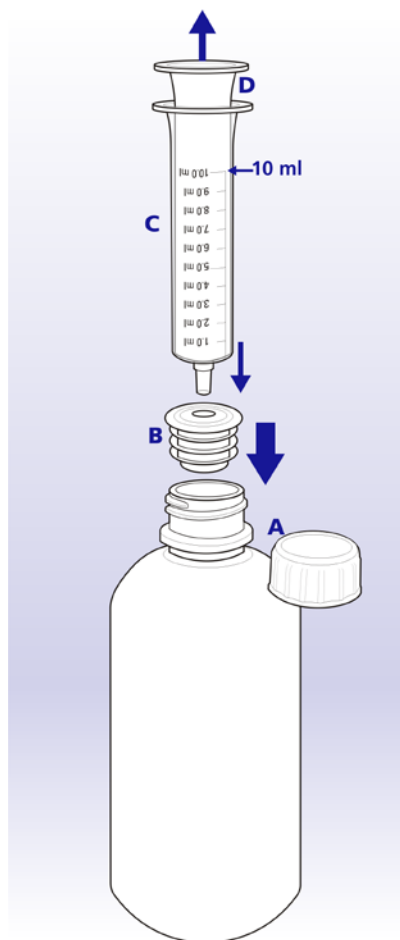
United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Πώς να μετρήσετε τη δόση και να λάβετε το φάρμακο



Για την ακριβή μέτρηση της δόσης του φαρμάκου σας, χρησιμοποιήστε τον εφαρμογέα για χρήση από το στόμα, ο οποίος παρέχεται με τη συσκευασία (βλ. επίσης Παράγραφο 3). Όταν είναι γεμάτος ο εφαρμογέας περιέχει **10 ml** διαλύματος.

- 1 Αφαιρέστε το πόμα ασφαλείας της φιάλης για παιδιά (A).** Φυλάξτε το με ασφάλεια.
- 2 Κρατήστε τη φιάλη. Πιέστε τον προσαρμογέα (B) σταθερά στο λαιμό της φιάλης όσο πιο βαθιά μπορεί να πάει.**
- 3 Εισάγετε σταθερά τον εφαρμογέα (C) μέσα στον προσαρμογέα.**
- 4 Γυρίστε ανάποδα τη φιάλη.**
- 5 Τραβήξτε προς τα έξω το έμβολο του εφαρμογέα (D) μέχρι ο εφαρμογέας να περιέχει το πρώτο μέρος της πλήρους δόσης σας.**
- 6 Γυρίστε ξανά τη φιάλη σε όρθια θέση. Αφαιρέστε τον εφαρμογέα από τον προσαρμογέα.**
- 7 Τοποθετήστε τον εφαρμογέα στο στόμα σας, τοποθετώντας το άκρο του εφαρμογέα έναντι του εσωτερικού μέρους του μάγουλού σας. Πιέστε αργά το έμβολο προς τα μέσα, αφήνοντας χρόνο για κατάποση. Μη πιέζετε πολύ δυνατά και εκτοξεύσετε το υγρό στο πίσω μέρος του λαιμού σας διότι μπορεί να πνιγείτε.**
- 8 Επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 7 με τον ίδιο τρόπο έως ότου λάβετε ολόκληρη τη δόση σας. Για παράδειγμα, αν η δόση σας είναι 20 ml, χρειάζεται να λάβετε 2 γεμάτους εφαρμογείς με φάρμακο.**
- 9 Αφαιρέστε τον εφαρμογέα από τη φιάλη και πλύντε τον σχολαστικά με άφθονο νερό. Αφήστε να στεγνώσει τελείως πριν την επόμενη χρήση. Αφήστε τον προσαρμογέα στη φιάλη.**
- 10 Κλείστε καλά τη φιάλη με το πόμα.**