

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zeffix 100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lamivúdíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Karamellulitaðar, filmuhúðaðar, hylkisлага, tvíkúptar, u.þ.b. 11 mm x 5 mm að stærð og ígreypar með „GX CG5“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zeffix er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sem eru með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi (compensated) með virkri veirueftirmyndun, viðvarandi hækkun á alanín-amínótransferasagildi í blóði (ALT) og vefjafræðilega greiningu á virkri lifrabólgu og/eða bandvefsaukningu. Meðferð með lamivúdíni skal eingöngu íhuguð þegar meðferð með öðru veirusýkingalyfi, með hærri genapröskuldi fyrir ónæmi, er ekki til staðar eða viðeigandi (sjá kafla 5.1)
- lifrarsjúkdóm í ójafnvægi (decompensated), með öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zeffix skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Zeffix er 100 mg einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í ójafnvægi skal lamivúdín alltaf notað með öðru lyfi, án krossónæmis við lamivúdín, til að draga úr hættu á myndun ónæmis og til að ná skjótri veirubælingu.

Tímalengd meðferðar

Ákjósanlegasta tímalengd meðferðar er óþekkt.

- Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, án skorpulifrar, skal veita meðferð í a.m.k. 6-12 mánuði eftir að mótefnamyndun gegn HBeAg (lækkun á blóðþéttni HBeAg og HBV-DNA með HBeAb-greiningu) hefur verið staðfest, til þess að lágmarka hættuna á veirufraðilegu bakslagi, eða þar til mótefni gegn HBsAg fara að myndast í blóði, eða þar til meðferðin hættir að virka (sjá kafla 4.4). Eftir að meðferð lýkur skal reglulega fylgjast með gildum fyrir ALT og HBV-DNA í sermi svo greina megi hugsanlegt síðkomið veirufraðilegt bakslag.

- Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum („pre-core“ stökkbrigði), án skorpulifrar, skal veita meðferð a.m.k. þar til mótefnamyndun gegn lifrabólguveiru B kemur fram eða þar til vísbendingar eru um að meðferðin sé hætt að virka. Við lengri meðferð er reglulegt endurmat ráðlagt, til að staðfesta að meðferðin sem valin var henti sjúklingnum áfram.
- Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi eða skorpulifur og hjá sjúklingum með ígrædda lifur er ekki ráðlagt að hætta meðferð (sjá kafla 5.1).

Ef meðferð með lamivúdíni er hætt, skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum til þess að greina einkenni um endurkomu lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Klínískt ónæmi

Hjá sjúklingum sem hafa annaðhvort HBeAg-jákvæða eða HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B, getur myndun YMDD (týrósín-metiónín-aspartat-aspartat)-stökkbrigðis HBV leitt til minnkaðrar svörunar við lamivúdínmeðferð, sem kemur fram með hækkun á HBV-DNA og ALT frá fyrri gildum í meðferð. Til að draga úr hættu á ónæmi hjá sjúklingum sem fá meðferð með lamivúdíni einu sér, skal á grundvelli meðferðarleiðbeininga íhuga skiptingu yfir í eða að bæta við öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín ef HBV-DNA í sermi helst greinanlegt eftir meðferð í 24 vikur eða meira (sjá kafla 5.1).

Við meðferð hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HIV og eru á eða munu fá meðferð með lamivúdíni eða samsetta meðferð með lamivúdíni og zídovúdíni, skal halda lamivúdínskammtinum sem gefinn er við HIV-sýkingu (venjulega 150 mg/tvisvar á dag í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Blóðþéttni lamivúdíns (AUC) er hækkuð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta nýrnastarfsemi, vegna minnkaðrar nýrnaúthreinsunar. Því skal minnka skammtinn hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. Þegar þörf er á minni skammti en 100 mg skal nota Zeffix mixtúru (sjá eftirfarandi töflu).

Tafla 1: Skammtar af Zeffix handa sjúklingum með skerta nýrnaúthreinsun.

Kreatínínúthreinsun ml/mín	Fyrsti skammtur af Zeffix mixtúru *	Viðhaldsskammtur einu sinni á dag
30 til < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 til < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 til < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix mixtúra inniheldur 5 mg/ml af lamivúdíni.

Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga sem fá reglulega blóðskilun (í 4 klukkustundir eða skemur, 2–3 sinnum í viku), sýna að eftir fyrstu aðlögun skammta að nýrnaúthreinsun sjúklingsins er ekki þörf á frekari aðlögun skammta meðan á blóðskilun stendur.

Skert lifrarstarfsemi

Gögn varðandi sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, þ.á m. þá sem hafa lifrarsjúkdóm á lokastigi og eru að bíða eftir lifrarígræðslu, sýna að skerðing á lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Með hliðsjón af þessum upplýsingum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, nema skert nýrnastarfsemi sé einnig til staðar.

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum hefur eðlileg öldrun með þeirri skerðingu á nýrnastarfsemi sem henni fylgir ekki áhrif sem hafa klínískka þýðingu fyrir útsetningu fyrir lamivúdíni, nema hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zeffix hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.4 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zeffix má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Versnun lifrabólgu

Versnun í meðferð

Sjálfsprottin versnun langvinnrar lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímabundnum hækkunum á ALT í sermi. Eftir að meðferð með veirusýkingalyfi er hafin getur ALT í sermi hækkað hjá sumum sjúklingum, á meðan gildi fyrir HBV-DNA lækka. Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi fylgdu þessum hækkunum á ALT í sermi almennt ekki hækkun á bilírúbínþéttni í sermi eða vísbendingar um ójafnvægi í lifur.

Undirhópar HBV-veiru með minnkað næmi fyrir lamivúdíni (YMDD-stökkbrigði HBV) hafa greinst eftir langvarandi meðferð. Hjá sumum sjúklingum getur myndun YMDD-stökkbrigðis HBV leitt til versnunar lifrabólgu sem kemur fyrst og fremst fram með hækkaðri blóðþéttni ALT og endurkomu HBV-DNA (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem hafa YMDD-stökkbrigði HBV skal íhuga á grundvelli meðferðarleiðbeininga að skipta yfir í eða að bæta við öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín (sjá kafla 5.1).

Versnun eftir að meðferð er hætt

Bráð versnun lifrabólgu hefur komið fram hjá sjúklingum sem hætt hafa meðferð við lifrabólgu B og greinist yfirleitt með hækkunum á ALT í sermi og endurkomu HBV-DNA. Í samanburðarrannsóknnum á III. stigi, án eftirfylgni með virkri meðferð, var tíðni hækkana á ALT eftir meðferð (meira en 3-falt grunnildi) hærrí hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín (21%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (8%). Hins vegar var hlutfall sjúklinga með hækkana eftir meðferð, sem tengdust hækkunum á bilírúbíni, lágt og sambærilegt hjá báðum meðferðarhópum. Sjá nánari upplýsingar í töflu 3 í kafla 5.1, um tíðni ALT-hækkana eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín, kom meirihluti ALT-hækkana eftir meðferð, fram 8 til 12 vikum eftir meðferð. Í flestum tilvikum hefur hækkunin gengið sjálfkrafa til baka en þó hafa nokkur dauðsföll orðið. Ef meðferð með Zeffix er hætt skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum bæði klínískt og með mati á lifrarprófum (ALT og bilírúbíngildum) í a.m.k. fjóra mánuði og síðan eftir því sem klínísk skoðun gefur tilefni til.

Versnun hjá sjúklingum með skorpulifur í ójafnvægi

Líffæraþegar og sjúklingar með skorpulifur í ójafnvægi eru í meiri hættu vegna virkrar eftirmyndunar veira. Vegna verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi þessara sjúklinga getur virkjun lifrabólgu að nýju þegar lamivúdínmeðferð er hætt, eða það að verkun næst ekki lengur meðan á meðferð stendur, valdið alvarlegri og jafnvel lífshættulegri lifrabílu. Hafa skal eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til klínískra þátta, veirumælinga og mótefnamælinga í tengslum við lifrabólgu B, lifrar- og nýrnastarfsemi, svörun gegn veirum meðan á meðferð stendur (a.m.k. í hverjum mánuði) og ef meðferðinni er af einhverjum sökum hætt, í a.m.k. 6 mánuði eftir það. Reglulegar blóðrannsóknir sem

gera skal (að lágmarki) eru blóðþéttni ALT, bilirúbíns, albúmíns, úrea og kreatíníns, en einnig veirumælingar: HBV-mótefnavakar/mótefni og blóðþéttni HBV-DNA þegar það er mögulegt. Hjá sjúklingum sem fá einkenni um lifrabilun meðan á meðferð stendur eða eftir að henni er hætt, skal gera tíðari mælingar eftir því sem við á.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um gagnsemi þess að hefja lamivúdínmeðferð að nýju hjá sjúklingum sem fá einkenni um endurkomu lifrabólgu eftir að meðferð er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda mismiklum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Helstu aukaverkanirnar sem tilgreindar hafa verið eru truflanir á blóðhag (blóðleysi og hlutleysiskyrningafæð), efnaskiptakvillar (lípasahækkun í blóði). Greint hefur verið frá nokkrum síðkomnum truflunum á taugastarfsemi (ofstælingu, krömpum, afbrigðilegri hegðun). Taugakvillarnir gætu verið skammvinnir eða varanlegir. Sérhverju barni sem útsett er fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum í móðurkviði (*in utero*) skal fylgja eftir með bæði klínískri skoðun og blóðrannsóknnum og rannsaka til fullnustu með tilliti til hugsanlegra truflana á starfsemi hvatbera ef um einkenni um slíkt er að ræða.

Börn

Lamivúdín hefur verið gefið börnum (2 ára og eldri) og unglingum með langvinna lifrabólgu B, í jafnvægi. Hins vegar, vegna takmarkaðra upplýsinga, er enn sem komið er ekki mælt með því að gefa þessum sjúklingahópi lamivúdín (sjá kafla 5.1).

Delta-lifrabólga eða lifrabólga C

Verkun lamivúdíns hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af Delta-lifrabólgu eða lifrabólgu C hefur ekki verið staðfest og því ráðlagt að gæta varúðar.

Ónæmisbælandi meðferðir

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi, um notkun lamivúdíns hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum („pre-core“ stökkbrigði) og sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þ.á m. krabbameinslyfjameðferð. Gæta skal varúðar við notkun lamivúdíns hjá þessum sjúklingum.

Eftirlit

Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð með Zeffix stendur. Mæla skal sermisþéttni ALT og HBV-DNA með þriggja mánaða millibili og HBeAg með sex mánaða millibili hjá sjúklingum sem eru HBeAg-jákvæðir.

HIV-sýking samhliða

Við meðferð hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HIV og eru á eða munu fá meðferð með lamivúdíni eða samsetta meðferð með lamivúdíni og zídóvúdíni, skal halda lamivúdínskammtinum sem gefinn er við HIV-sýkingu (venjulega 150 mg/tvisvar á dag í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum). Hjá sjúklingum sem einnig hafa HIV-sýkingu en þurfa ekki retróveirumeðferð er hætt á HIV-stökkbreytingu ef lamivúdín er notað eitt sér til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B.

Smitun lifrabólgu B

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um smit lifrabólguveiru B frá móður til fósturs hjá konum sem fá lamivúdínmeðferð á meðgöngu. Fylgja skal stöðluðum ráðlögðum aðferðum við ónæmisáðgerð gegn lifrabólguveiru B hjá ungbörnum.

Gera skal sjúklingum grein fyrir því að ekki hefur verið sýnt fram á að meðferð með lamivúdíni dragi úr hættunni á því að lifrabólga B smitst til annarra og því skal gera viðeigandi varúðarráðstafanir áfram.

Milliverkanir við önnur lyf

Zeffix skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín, eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Líkurnar á milliverkunum í tengslum við umbrot eru litlar vegna takmarkaðs umbrots og próteinbindingar í blóði og næstum algjörRAR nýrnaúthreinsunar á óbreyttu lyfi.

Lamivúdín útskilst fyrst og fremst með virkum útskilnaði með katjónaflutningskerfinu. Möguleika á milliverkunum við önnur lyf sem gefin eru samtímis ber að hafa í huga, sérstaklega þegar meginútskilnaðarleið þeirra er virkur útskilnaður um nýru með katjónaflutningskerfinu, eins og t.d. trímétópríms. Önnur lyf (t.d. ranítidín og címetidín) útskiljast aðeins að hluta til með þessu kerfi og reyndust ekki hafa milliverkanir við lamivúdín.

Efni sem fyrst og fremst útskiljast annaðhvort eftir virka anjónaflutningskerfinu eða með gauklasíun eru ólíkleg til að valda klínískt marktækum milliverkunum við lamivúdín. Við gjöf trímétópríms/súlfametoxazóls 160 mg/800 mg jókst þéttni lamivúdíns í líkamanum um 40%. Lamivúdín hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf trímétópríms né súlfametoxazóls. Samt sem áður þarf ekki að aðlaga skammta af lamivúdíni nema sjúklingurinn hafi skerta nýrnastarfsemi.

Væg hækkun á C_{max} (28%) fyrir zídóvúdín kom fram þegar það var gefið samtímis lamivúdíni, hins vegar varð ekki marktæk breyting á heildarþéttinni (AUC). Zídóvúdín hafði engin áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns (sjá kafla 5.2).

Lamivúdín hefur engar milliverkanir við alfa-interferón þegar lyfin eru gefin samtímis. Engar milliverkanir af klínískri þýðingu komu fram hjá sjúklingum sem tóku lamivúdín samtímis algengum ónæmisbælandi lyfjum (t.d. cýklósporíni A). Formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa hins vegar ekki verið gerðar.

Emtrícítabín

Vegna skyldleika skal ekki gefa Zeffix samtímis öðrum cýtídínhliðstæðum svo sem emtrícítabíni. Zeffix skal heldur ekki taka ásamt neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín (sjá kafla 4.4).

Cladribín

Lamivúdín hindrar fosfórýleringu cladribíns innan frumna *in vitro* sem hugsanlega veldur hættu á skertri verkun cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til hugsanlegrar milliverkunar á milli lamivúdíns og cladribíns. Því er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).

Sorbitól

Gjöf sorbitól lausnar (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) samhliða stökum 300 mg skammti (daglegum skammti fullorðinna við HIV) af lamivúdín mixtúru, lausn leiddi til skammtaháðrar lækkunar á útsetningu (AUC_{∞}) fyrir lamivúdíni sem var 14%, 32% og 36%, og lækkunar á C_{max} fyrir lamivúdín sem var 28%, 52% og 55% hjá fullorðnum. Þegar mögulegt er á að forðast langtímanotkun Zeffix samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylítól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HBV veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í dýrarannsóknnum með lamivúdíni sást aukinn dauði fósturvísa snemma á fósturskeiði hjá kanínum en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Í ljós kom að lamivúdín berst yfir fylgju hjá mönnum.

Í fyrirbyggjandi upplýsingum hjá mönnum úr skrá á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) er greint frá að í yfir 1.000 tilvikum á fyrsta þriðjungi meðgöngu og í yfir 1.000 tilvikum á öðrum og síðasta þriðjungi valdi útsetning á meðgöngu hvorki vansköpun né áhrifum á fóstur/nýbura. Innan við 1% þessara kvenna fengu meðferð við lifrabólgu B, þar sem meiri hluti þeirra fékk meðferð við HIV í stærri skömmtum og með öðrum lyfjum samhliða. Nota má Zeffix á meðgöngu ef þörf krefur.

Fyrir sjúklunga sem meðhöndlaðir eru með lamivúdíni og verða síðan barnshafandi skal hafa í huga að lifrabólgan getur hugsanlega komið upp aftur ef notkun lamivúdíns er hætt.

Brjóstgjöf

Samkvæmt niðurstöðum frá yfir 200 þörum móður/barns í meðferð við HIV, er þéttni lamivúdíns í sermi ungbarna á brjósti hjá mæðrum í HIV-meðferð mjög lág (minna en 4% af þéttni í sermi móður) og lækka jafnt og þétt niður fyrir greinanleg mörk þegar brjóstmylkingarnir ná 24 vikna aldri. Heildarmagn af lamivúdíni sem brjóstmylkingar taka inn er mjög lítið og er því líklegt að það leiði til útsetningar sem veldur veiruhemjandi áhrifum undir æskilegum mörkum. Lifrabólga B hjá móður er ekki frábending gegn brjóstgjöf ef nýburinn fær viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð gegn lifrabólgu B við fæðingu og engar vísbendingar eru um að hinn lági styrkur lamivúdíns í brjóstamjólki valdi aukaverkunum hjá brjóstmylkingum. Því má íhuga brjóstgjöf hjá mjólkandi mæðrum sem eru í meðferð með lamivúdíni við lifrabólguveiru B, með hliðsjón af ávinningi af brjóstgjöfinni fyrir barnið og ávinningi af meðferðinni fyrir konuna. Þar sem lifrabólguveira B berst frá móður, þrátt fyrir fullnægjandi varúðarráðstafanir, skal íhuga að hætta brjóstgjöf til að minnka hættuna á að stökkbrigði, ónæmt fyrir lamivúdíni, komi fram hjá ungbarninu.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á, *in vitro* og *in vivo*, að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda skemmdum á hvatberum á misháu stigi. Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklunga skal upplýsa um að greint hefur verið frá lasleika og þreytu við meðferð með lamivúdíni. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstur lamivúdíns við mat á hæfni sjúklingsins til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Tíðni aukaverkana og óeðlilegra niðurstaðna blóðrannsóknna (að hækkun á ALT og CPK undanskilinni, (sjá síðar) var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu og sjúklungum sem voru í lamivúdínmeðferð. Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu voru lasleiki og þreyta, öndunarfærasýkingar, hálssærindi og eymsli í eitlum, höfuðverkur, óþægindi og verkir í kvið, ógleði, uppköst og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir, raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Eingöngu aukaverkanir sem taldar eru hafa a.m.k. möguleg orsakatengsl við lamivúdín eru flokkaðar eftir tíðni.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tíðniflokkarnir aukaverkana eru aðallega byggðar á reynslu úr klínískum rannsóknum, með þátttöku 1.171 sjúklings með langvinna lifrabólgu B, sem fékk 100 mg af lamivúdíni.

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur
Lifur og gall	
Mjög algengar	ALT-hækkun (sjá kafla 4.4)
Versnun lifrabólgu, sem kemur fyrst og fremst fram með ALT-hækkun í sermi, hefur verið tilkynnt „í meðferð“ og eftir að lamivúdínmeðferð hefur verið hætt. Í flestum tilvikum hefur hækkunin gengið yfir, en örsjaldan hafa orðið dauðsföll (sjá kafla 4.4).	
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	CPK-hækkun
Algengar	Vöðvasjúkdómar, þ. á m. vöðvaverkir og vöðvakrampar*.
Tíðni ekki þekkt	Rákvöðvalýsa

*Í III. stigs rannsóknum var tíðni sem kom fram hjá lamivúdínþópnum ekki hærri en kom fram hjá lyfleysuhópnum.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um börn 2 til 17 ára, hafa ekki greinst neindir nýir áhættuþættir í samanburði við fullorðna.

Aðrir sérstakir hópar

Hjá sjúklingum með HIV-sýkingu hafa tilvik af brisbólgu og úttaugakvilla (eða húðskynstruflunum) verið skráð. Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B kom ekki fram neinn munur á tíðni þessara aukaverkana hjá þeim sem fengu lyfleysu og sjúklingum sem voru í lamivúdínmeðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Gjöf mjög stórra skammta af lamivúdíni í rannsóknum á bráðaviðbrögðum dýra leiddi ekki í ljós eitiráhrif í einstökum líffærum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar bráðrar ofskömmunar hjá mönnum. Engin dauðsföll hafa átt sér stað og sjúklingar náðu sér. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar slíkrar ofskömmunar.

Ef ofskömmun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með blóðskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmun, en rannsóknir hafa ekki verið gerðar á því.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, núkleósíða- og núkleótíðabakritahemlar, ATC-flokkur: J05A F05

Lamivúdín er veirusýkingalyf sem er virkt gegn lifrabólguveiru B í öllum prófuðum frumulínum og í dýrum sem hafa verið sýkt í rannsóknum.

Lamivúdín umbrotnar bæði í sýktum og ósýktum frumum í þrífosfatafleiðu (TP) sem er virka formið af lyfinu. Helmingunartími þrífosfatsins í lifrarfrumum er 17-19 klukkustundir *in vitro*. Lamivúdín-TP er hvarfefni fyrir HBV-veirupólýmerasa.

Myndun veiru-DNA stöðvast vegna upptöku lamivúdín-TP inn í keðjuna og þar með endar keðjan.

Lamivúdín-TP truflar ekki eðlileg umbrot deoxýnúkleótíða í frumum. Það er aðeins vægur hemill á alfa og beta DNA-pólýmerasa í spendýrum. Að auki hefur lamivúdín-TP aðeins lítil áhrif á DNA-innihald frumna hjá spendýrum.

Í prófunum á mögulegum áhrifum á byggingu, DNA-innihald og virkni hvatbera hafði lamivúdín ekki umtalsverðar eiturverkanir. Það hefur mjög væga tilhneigingu til að minnka DNA-innihald hvatbera, upptaka þess í DNA hvatbera er ekki endanleg og það er ekki hemill á gamma-DNA-pólýmerasa í hvatberum.

Klínísk reynsla

Reynsla hjá sjúklingum með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm sem er í jafnvægi

Í samanburðarrannsóknum olli meðferð með lamivúdíni í eitt ár marktækri bælingu á HBV-DNA-efirmyndun [34–57% sjúklinga voru undir greiningarmörkum (Abbot Genostics solution hybridization assay, LLOD <1,6 pg/ml)], ALT varð innan eðlilegra marka (40–72% sjúklinga), mótefnamyndun gegn HBeAg átti sér stað (HBeAg-lækkun og greining á HBeAb með HBV-DNA-lækkun [hefðbundin greining], 16–18% sjúklinga), vefjafræðigreining sýndi bata (38–52% sjúklinga höfðu ≥ 2 stiga lækkun í Knodell Histologic Activity Index [HAI]) og það dró úr bandvefsmyndun (hjá 3–17% sjúklinga) sem og framgangi skorpulifrar.

Áframhaldandi lamivúdínmeðferð í 2 ár til viðbótar hjá sjúklingum sem ekki höfðu myndað mótefni gegn HBeAg á fyrsta ári samanburðarránnsóknanna leiddi til aukins árangurs m.t.t. myndunar bandvefsbrúa. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigði HBV, höfðu 41/82 (50%) náð árangri gegn lifrabólgu og 40/56 (71%) sjúklinga án YMDD-stökkbrigðis HBV höfðu náð árangri. Árangur m.t.t. myndunar bandvefsbrúa átti sér stað hjá 19/30 (63%) sjúklinga sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði og hjá 22/44 (50%) sjúklinga sem höfðu YMDD-stökkbrigðið. Versnun átti sér stað hjá 5% (3/56) sjúklinga sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði, í samanburði við ástand fyrir meðferð og hjá 13% (11/82) sjúklinga með YMDD-stökkbrigði. Framgangur yfir í skorpulifur átti sér stað hjá 4/68 (6%) sjúklinga með YMDD-stökkbrigðið, en ekki hjá neinum af sjúklingunum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigðið.

Í rannsókn á framlengdri meðferð hjá asískum sjúklingum (NUCB3018) var tíðni mótefnamyndunar gegn HBeAg og tíðni þess að ALT næði aftur eðlilegum mörkum í lok 5 ára meðferðartímabils 48% (28/58) og 47% (15/32) hvors fyrir sig. Mótefnamyndun gegn HBeAg var aukin hjá sjúklingum með hækkað ALT-gildi; 77% (20/26) sjúklinganna sem höfðu ALT > tvöföld eðlileg efri mörk fyrir meðferð, mynduðu mótefni. Eftir 5 ár höfðu allir sjúklingarnir HBV-DNA-gildi sem voru ógreinanleg eða lægri en gildi fyrir meðferð.

Nánari niðurstöður úr rannsókninni varðandi flokkun YMDD-stökkbrigðisins eru teknar saman í töflu 2.

Tafla 2: Verkun 5 ár, samkvæmt YMDD-stöðu (Asian Study) NUCB3018

<i>YMDD-stökkbrigði HBV</i>	Einstaklingar, % (fjöldi)	
	YMDD ¹	Án YMDD ¹
<u>Mótefnamyndun gegn HBeAg</u>		
- Allir sjúklingar	38 (15/40)	72 (13/18)
- Grunnildi ALT ≤ 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Grunnildi ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Ógreinanlegt HBV-DNA</u>		
- Grunnildi ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Vika 260 ⁴ neikvætt	8 (2/25)	0
jákvætt < grunnildi	92 (23/25)	100 (4/4)
jákvætt > grunnildi	0	0
<u>ALT nær aftur eðlilegu gildi</u>		
- Grunnildi eðlilegt	28 (11/40)	33 (6/18)
hærra en eðlilegt	73 (29/40)	67 (12/18)
- Vika 260 eðlilegt	46 (13/28)	50 (2/4)
hærra en eðlilegt < grunnildi	21 (6/28)	0
hærra en eðlilegt > grunnildi	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 Sjúklingar skilgreindir sem með YMDD-stökkbrigði voru þeir sem höfðu ≥ 5% YMDD-stökkbrigði HBV á einhverjum árlegum tímapunkti á 5 ára tímabilinu. Sjúklingar sem skilgreindir voru sem án YMDD-stökkbrigðis voru þeir sem höfðu > 95% villigerð HBV á öllum árlegum tímapunktum á 5 ára rannsóknartímabilinu.
- 2 Efri eðlileg mörk
- 3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1,6 pg/ml)
- 4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0,7 Meq/ml)

Samanburðargögn varðandi YMDD-stöðu voru einnig fánæg til vefjafræðilegs mats, en aðeins frá fyrstu þremur árunum. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigði HBV dró úr bólgudrepsvirkni hjá 18/39 (46%) en versnun varð hjá 9/39 (23%). Hjá sjúklingum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði dró úr bólgudrepsvirkni hjá 20/27 (74%) en versnun varð hjá 2/27 (7%).

Eftir mótefnamyndun gegn HBeAg, haldast mótefnasvörun og klínískur bati einkenna almennt eftir að töku lamivúdíns er hætt. Hins vegar getur komið fyrir að sjúklingum hraki eftir mótefnamyndun. Við rannsóknir þar sem sjúklingum, sem áður höfðu myndað mótefni og hætt notkun lamivúdíns, var fylgt eftir í langan tíma, varð síðkomið veirufræðilegt bakslag hjá 39% einstaklinganna. Því skal fylgjast reglulega með klínískri svörun og mótefnasvörun hjá sjúklingum sem myndað hafa mótefni gegn HBeAg. Hjá sjúklingum sem ekki ná að viðhalda mótefnasvörun skal íhuga að endurtaka meðferð annaðhvort með lamivúdíni eða öðru veirudrepanði lyfi til að ná aftur klínískri stjórnun á HBV.

Hjá sjúklingum sem fylgt var eftir í allt að 16 vikur eftir að meðferð var hætt eftir eitt ár, voru hækkanir á ALT eftir að meðferð var hætt tíðari hjá sjúklingum sem fengið höfðu lamivúdín en sjúklingum sem fengið höfðu lyfleysu. Samanburður á ALT-hækkunum eftir meðferð, í 52. viku og

68. viku hjá sjúklingum sem hættu í lamivúdínmeðferð í 52. viku og sjúklingum í sömu rannsóknnum sem fengu lyfleysu allan meðferðartímann, kemur fram í töflu 3. Hlutfall sjúklinga sem hafði ALT-hækkunar í tengslum við bílírúínhækkunar eftir að meðferð var hætt var lágt og svipað hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín og þeim sem fengu lyfleysu.

Tafla 3: ALT-hækkunar eftir að meðferð var hætt í 2 samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum

Óeðlilegt gildi	Sjúklingar með ALT-hækkun/ Sjúklingar með mælingar*	
	Lamivúdín	Lyfleysa
ALT ≥ tvöfalt grunnildi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ þrefalt grunnildi†	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ tvöfalt grunnildi og heildarALT > 500 AE/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ tvöfalt grunnildi; og bílírúbin > tvöföld eðlileg efri mörk og ≥ tvöfalt grunnildi	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Hver sjúklingur getur komið fram í einum eða fleiri flokkum.

†Sambærilegt við eitrun af Gráðu 3 samkvæmt skilgreiningu WHO.

Reynsla hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B

Fyrstu upplýsingar sýna að verkun lamivúdíns hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B er svipuð og hjá sjúklingum með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B þar sem 71% sjúklinganna hafa HBV-DNA sem er bælt undir greiningarmörk greiningarprófsins, 67% hafa náð eðlilegu ALT-gildi og 38% hafa náð árangri samkvæmt HAI eftir eitt ár á meðferð. Þegar lamivúdínmeðferð var hætt, átti endurkoma veirunnar sér stað hjá meirihluta (70%) sjúklinganna. Niðurstöður liggja fyrir úr langvarandi rannsókn á meðferð hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum (NUCAB3017) sem fengu meðferð með lamivúdíni. Eftir meðferð í tvö ár í þessari rannsókn náði ALT aftur eðlilegu gildi hjá 30/69 (43%) og HBV-DNA varð ógreinanlegt hjá 32/68 (47%) sjúklinganna og árangur náðist m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 18/49 (37%) sjúklinga. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði HBV náðist árangur m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 14/22 (64%) sjúklinga en hjá 1/22 (5%) sjúklinga varð versnun miðað við ástand fyrir meðferð. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigði náðist árangur m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 4/26 (15%) sjúklinga en hjá 8/26 (31%) sjúklinga varð versnun miðað við ástand fyrir meðferð. Í hvorugum hópnum var um framgang yfir í skorpulífur að ræða.

Tíðni framkomu YMDD-stökkbrigðis HBV og áhrif á svörun við meðferð

Meðferð með lamivúdíni eingöngu leiðir til vals YMDD-stökkbrigðis HBV hjá u.þ.b. 24% sjúklinga eftir eitt ár á meðferð og eykst í 69% eftir 5 ár í meðferð. Myndun YMDD-stökkbrigðis HBV tengist minnkaðri svörun við meðferð hjá sumum sjúklingum, sem kemur fram með hækkunum HBV-DNA-gildum og ALT-hækkunum frá fyrri gildum meðan á meðferð stóð, auknum einkennum lifrabólgu og/eða versnun bólgudreps í lifur. Í ljósi hættu á YMDD-stökkbrigði HBV er viðhaldsmeðferð með lamivúdíni einu sér ekki við hæfi hjá sjúklingum ef HBV-DNA greinist í sermi eftir meðferð í 24 vikur eða lengur (sjá kafla 4.4).

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og YMDD-stökkbrigði HBV og lifrarsjúkdóm í jafnvægi (NUC20904), með minnkaðri veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun við lamivúdíni (fjöldi=95), leiddi viðbót adefóvírdípívoxíls, 10 mg einu sinni á dag, til viðbótar við yfirstandandi lamivúdínmeðferð, 100 mg í 52 vikur, til fækkunar HBV-DNA um 4,6 log₁₀ eintök/ml (miðgildi) í samanburði við aukningu um 0,3 log₁₀ eintök/ml (miðgildi) hjá sjúklingum sem voru í meðferð með lamivúdíni eingöngu. ALT-gildi urðu aftur eðlileg hjá 31% (14/45) sjúklinga sem voru á samsettri meðferð, á móti 6% (3/47) þeirra sem fengu lamivúdín eitt sér. Veirubæling hélst (eftirfylgnirannsókn NUC20917) með samsettri meðferð á öðru ári meðferðar að viku 104, hjá sjúklingum með áframhaldandi bata í veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun.

Í afturskyggri rannsókn til að ákvarða þætti sem tengdust gegnumbroti HBV-DNA, fengu 159 asískir HBeAg-jákvæðir sjúklingar meðferð með lamivúdín og var fylgt eftir í tímabil með miðgildi sem var næstum 30 mánuðir. 60% líkur voru á að þeir sem höfðu gildi fyrir HBV-DNA yfir 200 eintök/ml eftir 6 mánaða (24 vikna) lamivúdínmeðferð mynduðu YMDD-stökkbrigðið, miðað við 8% þeirra sem höfðu gildi fyrir HBV-DNA undir 200 eintök/ml eftir 24 vikna meðferð með lamivúdín. Hættan á myndun YMDD-stökkbrigðis var 63% samanborið við 13% með viðmiðunarmörk (cut off) 1000 eintök/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu eru taldar óviðeigandi hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi og hafa því ekki verið gerðar. Í rannsóknum án samanburðarhópa þar sem lamivúdín var gefið fyrir og meðan á ígræðslu stóð var sýnt fram á virka HBV-DNA-bælingu og ALT innan eðlilegra marka. Þegar lamivúdínmeðferð var haldið áfram eftir ígræðslu var minna um HBV-endursýkingu í ígræddu lifrina, HBsAg minnkuðu meira og líkur á lifun í 1 ár voru 76-100%.

Eins og búist var við vegna samhliða ónæmisbælingar var tíðni tilkomu YMDD-stökkbrigðis HBV eftir 52 vikna meðferð hærrí hjá þeim sem fengu ígrædda lifur (36%–64%) en hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og heilbriggt ónæmiskerfi (14%–32%).

Fjörutíu sjúklingar (HBeAg-neikvæðir eða HBeAg-jákvæðir) sem höfðu annaðhvort lifrarsjúkdóm sem ekki var í jafnvægi eða endurteknar lifrabólgu B eftir lifrarígræðslu og YMDD-stökkbrigði, voru teknir með í opinn hluta rannsóknar NUC20904. Gjöf 10 mg af adefóvírdípívoxíli einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi 100 mg lamivúdínmeðferð í 52 vikur leiddi til fækkunar HBV-DNA um 4,6 log₁₀ eintök/ml að miðgildi. Ennfremur kom fram að lifrarstarfsemi var betri eftir eitt ár í meðferð. Þetta stig veirubælingar hélst (eftirfylgnirannsókn NUC20917) með samsettri meðferð á öðru ári meðferðar að viku 104 og hjá flestum sjúklingum komu fram vísbendingar um bata á lifrarstarfsemi og áframhaldandi klínískan ávinning.

Reynsla hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulífur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 651 sjúklingi með langvinna lifrabólgu B í klínísku jafnvægi og vefjafræðilega staðfesta bandvefsmyndun eða skorpulífur, dró lamivúdínmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar 32 mánuðir) marktækt úr hraða heildarsjúkdómsframgangs (34/436, 7,8% með lamivúdín, á móti 38/215, 17,7% með lyfleysu, p=0,001). Þetta kom fram með þeim hætti að marktækt lægra hlutfall sjúklinga hafði hækkað Child-Pugh-gildi (15/436, 3,4% á móti 19/215, 8,8%, p=0,023) og myndun lifrarfrumkrabbameins (17/436, 3,9% á móti 16/215, 7,4%, p=0,047). Sjúkdómsframgangur var almennt hraðari í lamivúdínhópnum sem hafði greinanlegt YMDD-afbrigði HBV-DNA (23/209, 11%) í samanburði við þá sem ekki höfðu greinanlegt YMDD-stökkbrigði HBV (11/221, 5%). Engu að síður var sjúkdómsframgangur hægari hjá þeim sem höfðu YMDD-stökkbrigði og fengu lamivúdín en sjúkdómsframgangurinn hjá þeim sem fengu lyfleysu (23/209, 11% á móti 38/214, 18%). Staðfest myndun mótefna gegn HBeAg átti sér stað hjá 47% (118/252) einstaklinga sem fengu lamivúdínmeðferð og 93% (320/345) einstaklinga sem fengu lamivúdín urðu HBV-DNA-neikvæðir (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml) meðan á rannsókninni stóð.

Reynsla hjá börnum og unglíngum

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 286 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára var lamivúdín gefið börnum og unglíngum með langvinna lifrabólgu B í jafnvægi. Í þessum hópi voru fyrst og fremst börn með væga lifrabólgu B. Skammturinn var 3 mg/kg á dag (allt að hámarksskammti 100 mg á dag) hjá börnum á aldrinum 2 til 11 ára og 100 mg einu sinni á dag hjá unglíngum á aldrinum 12 ára og eldri. Færa þarf frekari rök fyrir þessum skammti. Mismunurinn á mótefnamyndun gegn HBeAg (lækkun HBeAg og HBV-DNA-gilda og greining HBeAb) hjá þeim sem fengu lyfleysu og þeim sem fengu lamivúdín var ekki tölfræðilega marktækur í þessum hópi (tíðnin eftir eitt ár var 13% (12/95) hjá þeim sem fengu lyfleysu á móti 22% (42/191) hjá þeim sem fengu lamivúdín; p=0,057). Tíðni YMDD-stökkbrigðis HBV var svipað og fram kom hjá fullorðnum, á bilinu 19% í 52. viku og allt að 45% hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð í 24 mánuði.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamivúdín frásogast vel frá meltingarvegi og aðgengi lamivúdíns eftir inntöku er venjulega á bilinu 80-85% hjá fullorðnum. Meðaltíminn (t_{max}) þar til hámarksblóðþéttni (C_{max}) næst eftir inntöku er u.þ.b. ein klukkustund. Eftir lækningalega skammta þ.e. 100 mg einu sinni á dag er C_{max} lamivúdíns á bilinu 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ og lægstu gildi voru 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Ef lamivúdín er tekið með mat verður seinkun á t_{max} og lækun á C_{max} (lækkun allt að 47%). Hins vegar hefur þetta ekki áhrif á það magn sem frásogast af lamivúdíni (á grundvelli AUC) og því má taka lamivúdín inn með eða án matar.

Dreifing

Þegar lyfið er gefið í bláæð er dreifingarrúmmál 1,3 l/kg. Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf á lækningalegu skammtabili og takmarkaða bindingu við albúmin. Takmörkuð gögn sýna að lamivúdín fer inn í miðtaugakerfið og í heila- og mænuvökva. Hlutfallið á milli þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökva og blóði 2-4 klukkustundum eftir inntöku var u.þ.b. 0,12.

Umbrot

Lamivúdín er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivúdíns við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítilla umbrota í lifur (5-10%) og lítillar próteinbindingar.

Útskilnaður

Úthreinsun lamivúdíns úr blóði er að meðaltali u.þ.b. 0,3 l/klst./kg. Helmingunartími útskilnaðar er 5 til 7 klukkustundir. Lamivúdín útskilst að meginhluta óbreytt í þvagi með gauklasíun og virkri seytingu (með katjónaflutningskerfinu). Um 70% lamivúdíns skiljast út með nýrnaúthreinsun.

Ákveðnir sjúklingahópar

Rannsóknir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skerðing á nýrnastarfsemi hefur áhrif á útskilnað lamivúdíns. Hjá sjúklingum sem hafa kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín er nauðsynlegt að minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Takmarkaðar upplýsingar fengnar hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu sýna að skerðing á lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns, nema einnig sé um skerta nýrnastarfsemi að ræða.

Hjá öldruðum sjúklingum benda upplýsingar um lyfjahvörf lamivúdíns til þess að eðlileg öldrun ásamt minnkaðri nýrnastarfsemi hafi ekki klínískt marktæk áhrif á lamivúdínþéttni í líkamanum, nema hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum komu ekki fram neinar meiriháttar eiturverkanir á líffæri þegar gefnir voru stórir skammtar af lamivúdíni. Þegar stærstu skammtarnir voru gefnir, sáu stórir minniháttar áhrif á gildi sem segja til um lifrar- og nýrnastarfsemi og í einstökum tilvikum minnkun á lifrarþyngd. Fækkun rauðra blóðkorna og hlutleysiskyrninga voru þær aukaverkanir sem líklegastar voru til að skipta máli við klíníska notkun. Þessar aukaverkanir sáu stórir sjaldan í klínískum rannsóknum.

Lamivúdín olli ekki stökkbreytingum í bakteríuprófunum, en sýndi eins og margar nukleósíðahliðstæður virkni í frumuerfðafræðilegu prófi *in vitro* og í eitilæxlaprófi á músum.

Lamivúdín olli ekki eiturverkunum á erfðafni *in vivo* í rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 60-70 sinnum hærri blóðþéttni en gert er ráð fyrir við klíniska notkun. Þar sem ekki var hægt að staðfesta eiturverkanir á erfðafni *in vitro* með *in vivo* prófunum, er ályktað að lamivúdín ætti ekki að valda hættu á eiturverkunum á erfðafni hjá sjúklingum í lamivúdínmeðferð.

Rannsóknir á æxlun hjá dýrum hafa ekki sýnt skaðleg áhrif á fóstur og sýndu engin áhrif á frjósemi, hvorki hjá kven- né karldýrum. Lamivúdín veldur fósturláti snemma á meðgöngu þegar það er gefið ungafullum kaninum og blóðþéttni er sambærileg við það sem gerist hjá mönnum, en ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa blóðþéttni.

Niðurstöður langtímarannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum lamivúdíns hjá rottum og músum sýndu ekki tilhneigingu til krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat

Filmuhúð töflu

Hýprómellósi
Títantvíoxíð
Makrógól 400
Pólýsorbat 80
Samtengt gult og rautt járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur innihalda 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur í tvöföldum álþynnupakkningum með pólývínýlklóríð þynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júlí 1999
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

1. HEITI LYFS

Zeffix 5 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúrunni inniheldur 5 mg af lamivúdíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Súkrósi 20% (w/v) (4 g/20 ml)

Metýlparahýdroxýbensóat (E218) 1,5 mg/ml

Própýlparahýdroxýbensóat (E216) 0,18 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, litlaus eða fölgul á litinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zeffix er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sem eru með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi (compensated) með virkri veirueftirmyndun, viðvarandi hækkun á alanín-amínótransferasagildi í blóði (ALT) og vefjafræðilega greiningu á virkri lifrabólgu og/eða bandvefsaukningu. Meðferð með lamivúdíni skal eingöngu íhuguð þegar meðferð með öðru veirusýkingalyfi, með hærri genaþröskuldi fyrir ónæmi, er ekki til staðar eða viðeigandi (sjá kafla 5.1)
- lifrarsjúkdóm í ójafnvægi (decompensated), með öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zeffix skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Zeffix er 100 mg einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í ójafnvægi skal lamivúdín alltaf notað með öðru lyfi, án krossónæmis við lamivúdín, til að draga úr hættu á myndun ónæmis og til að ná skjótri veirubælingu.

Tímalengd meðferðar

Ákjósanlegasta tímalengd meðferðar er ekki þekkt.

- Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, án skorpulifrar, skal veita meðferð í a.m.k. 6-12 mánuði eftir að mótefnamyndun gegn HBeAg (lækkun á blóðþéttni HBeAg og HBV-DNA með HBeAb-greiningu) hefur verið staðfest, til þess að lágmarka hættuna á veirufraðilegu bakslagi, eða þar til mótefni gegn HBsAg fara að myndast í blóði, eða þar til meðferðin hættir að virka (sjá kafla 4.4). Eftir að meðferð lýkur skal reglulega fylgjast með gildum fyrir ALT og HBV-DNA í sermi svo greina megi hugsanlegt síðkomið veirufraðilegt bakslag.
- Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum („pre-core“ stökkbrigði), án skorpulifrar, skal veita meðferð a.m.k. þar til mótefnamyndun gegn lifrabólguveiru B kemur fram eða þar til vísbendingar eru um að meðferðin sé hætt að virka. Við lengri meðferð er reglulegt endurmat ráðlagt, til að staðfesta að meðferðin sem valin var henti sjúklingnum áfram.
- Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi eða skorpulifur og hjá sjúklingum með ígrædda lifur er ekki ráðlagt að hætta meðferð. (sjá kafla 5.1).

Ef meðferð með lamivúdíni er hætt, skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum til þess að greina einkenni um endurkomu lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Klínískt ónæmi

Hjá sjúklingum sem hafa annaðhvort HBeAg-jákvæða eða HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B, getur myndun YMDD (týrósín-metiónín-aspartat-aspartat)-stökkbrigðis HBV leitt til minnkaðrar svörunar við lamivúdínmeðferð, sem kemur fram með hækkun á HBV-DNA og ALT frá fyrri gildum í meðferð. Til að draga úr hættu á ónæmi hjá sjúklingum sem fá meðferð með lamivúdíni einu sér, skal á grundvelli meðferðarleiðbeininga íhuga skiptingu yfir í eða að bæta við öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín ef HBV-DNA í sermi helst greinanlegt eftir meðferð í 24 vikur eða meira (sjá kafla 5.1).

Við meðferð hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HIV og eru á eða munu fá meðferð með lamivúdíni eða samsetta meðferð með lamivúdíni og zídovúdíni, skal halda lamivúdínskammtinum sem gefinn er við HIV-sýkingu (venjulega 150 mg/tvisvar á dag í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Blóðþéttni lamivúdíns (AUC) er hækkuð hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerta nýrnastarfsemi vegna minnkaðrar nýrnaúthreinsunar. Því skal minnka skammtinn hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. Þegar þörf er á minni skammti en 100 mg skal nota Zeffix mixtúru (sjá eftirfarandi töflu).

Tafla 1: Skammtar af Zeffix handa sjúklingum með skerta nýrnaúthreinsun.

Kreatínínúthreinsun ml/mín	Fyrsti skammtur af Zeffix mixtúru *	Viðhaldsskammtur einu sinni á dag
30 til < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 til < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 til < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga sem fá reglulega blóðskilun (í 4 klukkustundir eða skemur, 2-3 sinnum í viku), sýna að eftir fyrstu aðlögun skammta að nýrnaúthreinsun sjúklingsins er ekki þörf á frekari aðlögun skammta meðan á blóðskilun stendur.

Skert lifrarstarfsemi

Gögn varðandi sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, þ.á m. þá sem hafa lifrarsjúkdóm á lokastigi og eru að bíða eftir lifrarígræðslu, sýna að skerðing á lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahlöndun lamivúdíns. Með hliðsjón af þessum upplýsingum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, nema skert nýrnastarfsemi sé einnig til staðar.

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum hefur eðlileg öldrun með þeirri skerðingu á nýrnastarfsemi sem henni fylgir ekki áhrif sem hafa klínísk áhrif fyrir útsetningu fyrir lamivúdíni, nema hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zeffix hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.4 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zeffix má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Versnun lifrabólgu

Versnun í meðferð

Sjálfsprottin versnun langvinnrar lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímabundnum hækkunum á ALT í sermi. Eftir að meðferð með veirusýkingalyfi er hafin getur ALT í sermi hækkað hjá sumum sjúklingum, á meðan gildi fyrir HBV-DNA lækka. Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi fylgdu þessum hækkunum á ALT í sermi almennt ekki hækkun á bílírúbínþéttni í sermi eða vísbendingar um ójafnvægi í lifur.

Undirhópar HBV-veiru með minnkað næmi fyrir lamivúdíni (YMDD-stökkbrigði HBV) hafa greinst eftir langvarandi meðferð. Hjá sumum sjúklingum getur myndun YMDD-stökkbrigðis HBV leitt til versnunar lifrabólgu sem kemur fyrst og fremst fram með hækkaðri blóðþéttni ALT og endurkomu HBV-DNA (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem hafa YMDD-stökkbrigði HBV skal íhuga á grundvelli meðferðarleiðbeininga að skipta yfir í eða að bæta við öðru lyfi án krossónæmis við lamivúdín (sjá kafla 5.1).

Versnun eftir að meðferð er hætt

Bráð versnun lifrabólgu hefur komið fram hjá sjúklingum sem hætt hafa meðferð við lifrabólgu B og greinist yfirleitt með hækkunum á ALT í sermi og endurkomu HBV-DNA. Í samanburðarrannsóknnum á III. stigi, án eftirfylgni með virkri meðferð, var tíðni hækkana á ALT eftir meðferð (meira en 3-falt grunngildi) hærri hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín (21%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (8%). Hins vegar var hlutfall sjúklinga með hækkunir eftir meðferð, sem tengdust hækkunum á bílírúbíni, lágt og sambærilegt hjá báðum meðferðarhópum. Sjá nánari upplýsingar í töflu 3 í kafla 5.1, um tíðni ALT-hækkana eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín, kom meirihluti ALT-hækkana eftir meðferð, fram 8 til 12 vikum eftir meðferð. Í flestum tilvikum hefur hækkunin gengið sjálfkrafa til baka en þó hafa nokkur dauðsföll orðið. Ef meðferð með Zeffix er hætt skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum bæði klínískt og með mati á lifrarprófum (ALT og bílírúbínþéttum) í a.m.k. fjóra mánuði og síðan eftir því sem klínísk skoðun gefur tilefni til.

Versnun hjá sjúklingum með skorpulifur í ójafnvægi

Lífæraþegar og sjúklingar með skorpulifur í ójafnvægi eru í meiri hættu vegna virkrar eftirmyndunar veira. Vegna verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi þessara sjúklinga getur virkjun lifrabólgu að nýju þegar lamivúdínmeðferð er hætt, eða það að verkun næst ekki lengur meðan á meðferð stendur, valdið alvarlegri og jafnvel lífshættulegri lifrabilun. Hafa skal eftirlit með þessum sjúklingum með tilliti til klínískra þátta, veirumælinga og mótefnamælinga í tengslum við lifrabólgu B, lifrar- og nýrnastarfsemi, svörun gegn veirum meðan á meðferð stendur (a.m.k. í hverjum mánuði) og ef meðferðinni er af einhverjum sökum hætt, í a.m.k. 6 mánuði eftir það. Reglulegar blóðrannsóknir sem gera skal (að lágmarki) eru blóðþéttni ALT, bilirúbíns, albúmíns, úrea og kreatíníns, en einnig veirumælingar: HBV-mótefnavakar/mótefni og blóðþéttni HBV-DNA þegar það er mögulegt. Hjá sjúklingum sem fá einkenni um lifrabilun meðan á meðferð stendur eða eftir að henni er hætt, skal gera tíðari mælingar eftir því sem við á.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um gagnsemi þess að hefja lamivúdínmeðferð að nýju hjá sjúklingum sem fá einkenni um endurkomu lifrabólgu eftir að meðferð er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda mismiklum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Helstu aukaverkanirnar sem tilgreindar hafa verið eru truflanir á blóðhag (blóðleysi og hlutleysiskyrningafæð), efnaskiptakvillar (lípasahækkun í blóði). Greint hefur verið frá nokkrum síðkomnum truflunum á taugastarfsemi (ofstælingu, krömpum, afbrigðilegri hegðun). Taugakvillarnir gætu verið skammvinnir eða varanlegir. Sérhverju barni sem útsett er fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum í móðurkviði (*in utero*) skal fylgja eftir með bæði klínískri skoðun og blóðrannsóknnum og rannsaka til fullnustu með tilliti til hugsanlegra truflana á starfsemi hvatbera ef um einkenni um slíkt er að ræða.

Börn

Lamivúdín hefur verið gefið börnum (2 ára og eldri) og unglingum með langvinna lifrabólgu B, í jafnvægi. Hins vegar, vegna takmarkaðra upplýsinga, er enn sem komið er ekki mælt með því að gefa þessum sjúklingahópi lamivúdín (sjá kafla 5.1).

Delta-lifrabólga eða lifrabólga C

Verkun lamivúdíns hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af Delta-lifrabólgu eða lifrabólgu C hefur ekki verið staðfest og því ráðlagt að gæta varúðar.

Ónæmisbælandi meðferðir Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirleggjandi, um notkun lamivúdíns hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum („pre-core“ stökkbrigði) og sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þ. á m. krabbameinslyfjameðferð. Gæta skal varúðar við notkun lamivúdíns hjá þessum sjúklingum.

Eftirlit

Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð með Zeffix stendur. Mæla skal sermisþéttni ALT og HBV-DNA með þriggja mánaða millibili og HBeAg með sex mánaða millibili hjá sjúklingum sem eru HBeAg-jákvæðir.

HIV-sýking samhliða

Við meðferð hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HIV og eru á eða munu fá meðferð með lamivúdíni eða samsetta meðferð með lamivúdíni og zídóvídíni, skal halda lamivúdínskammtinum sem gefinn er við HIV-sýkingu (venjulega 150 mg/tvisvar á dag í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum). Hjá sjúklingum sem einnig hafa HIV-sýkingu en þurfa ekki retróveirumeðferð er hætta á HIV-stökkbreytingu ef lamivúdín er notað eitt sér til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B.

Smitun lifrabólgu B

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um smit lifrabólguveiru B frá móður til fósturs hjá konum sem fá lamivúdínmeðferð á meðgöngu. Fylgja skal stöðluðum ráðlögðum aðferðum við ónæmisáðgerð gegn lifrabólguveiru B hjá ungbörnum.

Gera skal sjúklingum grein fyrir því að ekki hefur verið sýnt fram á að meðferð með lamivúdíni dragi úr hættunni á því að lifrabólga B smitist til annarra og því skal gera viðeigandi varúðarráðstafanir áfram.

Milliverkanir við önnur lyf

Zeffix skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín, eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín (sjá kafla 4.5).

Óþol fyrir hjálparefnum

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð skulu ekki taka lyfið inn.

Benda þarf sjúklingum með sykursýki á að hver skammtur af mixtúru (100 mg = 20 ml) inniheldur 4 g af súkrósa.

Mixtúran inniheldur própýl- og metýlparahýdroxybensóat. Þessi efni geta valdið ofnæmisviðbrögðum hjá sumum einstaklingum. Þessi viðbrögð geta verið síðbúin.

Ekki er mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Líkurnar á milliverkunum í tengslum við umbrot eru litlar vegna takmarkaðs umbrots og próteinbindingar í blóði og næstum algjörri nýrnaúthreinsunar á óbreyttu lyfi.

Lamivúdín útskilst fyrst og fremst með virkum útskilnaði með katjónaflutningskerfinu. Möguleika á milliverkunum við önnur lyf sem gefin eru samtímis ber að hafa í huga, sérstaklega þegar meginútskilnaðarleið þeirra er virkur útskilnaður um nýru með katjónaflutningskerfinu, eins og t.d. trímétópríms. Önnur lyf (t.d. ranítidín og címetidín) útskiljast aðeins að hluta til með þessu kerfi og reyndust ekki hafa milliverkanir við lamivúdín.

Efni sem fyrst og fremst útskiljast annaðhvort eftir virka anjónaflutningskerfinu eða með gauklasíun eru ólíkleg til að valda klínískt marktækum milliverkunum við lamivúdín. Við gjöf trímétópríms/súlfametoxazóls 160 mg/800 mg jókst þéttni lamivúdíns í líkamanum um 40%. Lamivúdín hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf trímétópríms né súlfametoxazóls. Samt sem áður þarf ekki að aðlaga skammta af lamivúdíni nema sjúklingurinn hafi skerta nýrnastarfsemi.

Væg hækkun á C_{max} (28%) fyrir zídóvúdín kom fram þegar það var gefið samtímis lamivúdíni, hins vegar varð ekki marktæk breyting á heildarþéttinni (AUC). Zídóvúdín hafði engin áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns (sjá kafla 5.2).

Lamivúdín hefur engar milliverkanir við alfa-interferón þegar lyfin eru gefin samtímis. Engar milliverkanir af klínískri þýðingu komu fram hjá sjúklingum sem tóku lamivúdín samtímis algengum ónæmisbælandi lyfjum (t.d. cýklósporíni A). Formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa hins vegar ekki verið gerðar.

Emtrícítabín

Vegna skyldleika skal ekki gefa Zeffix samtímis öðrum cýtidínhliðstæðum svo sem emtrícítabíni. Zeffix skal heldur ekki taka ásamt neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín (sjá kafla 4.4).

Clabridín

Lamivúdín hindrar fosfórýleringu cladribíns innan frumna *in vitro* sem hugsanlega veldur hættu á skertri verkun cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til hugsanlegrar milliverkunar á milli lamivúdíns og cladribíns. Því er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).

Sorbitól

Gjöf sorbitól lausnar (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) samhliða stökum 300 mg skammti (daglegum skammti fullorðinna við HIV) af lamivúdín mixtúru, lausn leiddi til skammtaháðrar lækkunar á útsetningu (AUC_{∞}) fyrir lamivúdíni sem var 14%, 32% og 36%, og lækkunar á C_{max} fyrir lamivúdín sem var 28%, 52% og 55% hjá fullorðnum. Þegar mögulegt er á að forðast langtímanotkun Zeffix samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylítól, mannitól, lacticítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HBV veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í dýrarannsóknunum með lamivúdíni sást aukinn dauði fósturvísa snemma á fósturskeiði hjá kanínum en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Í ljós kom að lamivúdín berst yfir fylgju hjá mönnum.

Í fyrirbyggjandi upplýsingum hjá mönnum úr skrá á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) er greint frá að í yfir 1.000 tilvikum á fyrsta þriðjungi meðgöngu og í yfir 1.000 tilvikum á öðrum og síðasta þriðjungi valdi útsetning á meðgöngu hvorki vansköpun né áhrifum á fóstur/nýbura. Innan við 1% þessara kvenna fengu meðferð við lifrabólgu B, þar sem meiri hluti þeirra fékk meðferð við HIV í stærra skömmtum og með öðrum lyfjum samhliða. Nota má Zeffix á meðgöngu ef þörf krefur.

Fyrir sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með lamivúdíni og verða síðan barnshafandi skal hafa í huga að lifrabólgan getur hugsanlega komið upp aftur ef notkun lamivúdíns er hætt.

Brjóstgjöf

Samkvæmt niðurstöðum frá yfir 200 þörum móður/barns í meðferð við HIV, er þéttni lamivúdíns í sermi ungbarna á brjósti hjá mæðrum í HIV-meðferð mjög lág (innan við 4% af þéttni í sermi móður) og lækka jafnt og þétt niður fyrir greinanleg mörk þegar brjóstmylkingarnir ná 24 vikna aldri. Heildarmagn af lamivúdíni sem brjóstmylkingar taka inn er mjög lítið og er því líklegt að það leiði til útsetningar sem veldur veiruhemjandi áhrifum undir æskilegum mörkum. Lifrabólga B hjá móður er ekki frábending gegn brjóstgjöf ef nýburinn fær viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð gegn lifrabólgu B við fæðingu og engar vísbendingar eru um að hinn lági styrkur lamivúdíns í brjóstamjólki valdi aukaverkunum hjá brjóstmylkingum. Því má íhuga brjóstgjöf hjá mjólkandi mæðrum sem eru í meðferð með lamivúdíni við lifrabólguveiru B, með hliðsjón af ávinningi af brjóstgjöfinni fyrir barnið og ávinningi af meðferðinni fyrir konuna. Þar sem lifrabólguveira B berst frá móður, þrátt fyrir fullnægjandi varúðarráðstafanir, skal íhuga að hætta brjóstgjöf til að minnka hættuna á að stökkbrigði, ónæmt fyrir lamivúdíni, komi fram hjá ungbarninu.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í dýrarannsóknunum (sjá kafla 5.3).

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á, *in vitro* og *in vivo*, að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda skemmdum á hvatberum á misháu stigi. Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklinga skal upplýsa um að greint hefur verið frá lasleika og þreytu við meðferð með lamivúdíni. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstur lamivúdíns við mat á hæfni sjúklingsins til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Tíðni aukaverkana og óeðlilegra niðurstaðna blóðrannsóknna (að hækkun á ALT og CPK undanskilinni, (sjá síðar) var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu og sjúklingum sem voru í lamivúdínmeðferð. Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu voru lasleiki og þreyta, öndunarfærasýkingar, hálssærindi og eymsli í eitlum, höfuðverkur, óþægindi og verkir í kvið, ógleði, uppköst og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir, raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Eingöngu aukaverkanir sem taldar eru hafa a.m.k. möguleg orsakatengsl við lamivúdín eru flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tíðniflokkarnir aukaverkana eru aðallega byggðar á reynslu úr klínískum rannsóknum, með þátttöku 1.171 sjúklings með langvinna lifrabólgu B, sem fékk 100 mg af lamivúdíni.

Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur
Lifur og gall	
Mjög algengar	ALT-hækkun (sjá kafla 4.4)
Versnun lifrabólgu, sem kemur fyrst og fremst fram með ALT-hækkun í sermi, hefur verið tilkynnt „í meðferð“ og eftir að lamivúdínmeðferð hefur verið hætt. Í flestum tilvikum hefur hækkunin gengið yfir, en örsjaldan hafa orðið dauðsföll (sjá kafla 4.4).	
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	CPK-hækkun
Algengar	Vöðvasjúkdómar, þ.á m. vöðvaverkir og vöðvakrampar*.
Tíðni ekki þekkt	Rákvöðvalýsa

*Í III. stigs rannsóknum var tíðni sem kom fram hjá lamivúdínþópnum ekki hærri en kom fram hjá lyfleysuhópnum.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um börn 2 til 17 ára, hafa ekki greinst neinir nýir áhættuþættir í samanburði við fullorðna.

Aðrir sérstakir hópar

Hjá sjúklingum með HIV-sýkingu hafa tilvik af brisbólgu og úttaugakvilla (eða húðskynstruflunum) verið skráð. Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B kom ekki fram neinn munur á tíðni þessara aukaverkana hjá þeim sem fengu lyfleysu og sjúklingum sem voru í lamivúdínmeðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Gjöf mjög stórra skammta af lamivúdíni í rannsóknum á bráðaviðbrögðum dýra leiddu ekki í ljós eituráhrif í einstökum líffærum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar bráðrar ofskömmtnunar hjá mönnum. Engin dauðsföll hafa átt sér stað og sjúklingar náðu sér. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar slíkrar ofskömmtnunar.

Ef ofskömmtnun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með blóðskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmtnun, en rannsóknir hafa ekki verið gerðar á því.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, núkleósíða- og núkleótíðabakritahemlar, ATC-flokkur: J05A F05

Lamivúdín er veirusýkingalyf sem er virkt gegn lifrabólguveiru B í öllum prófuðum frumulínum og í dýrum sem hafa verið sýkt í rannsóknum.

Lamivúdín umbrotnar bæði í sýktum og ósýktum frumum í þrifosfatafleiðu (TP) sem er virka formið af lyfinu. Helmingunartími þrifosfatsins í lifrarfrumum er 17-19 klukkustundir *in vitro*. Lamivúdín-TP er hvarfefni fyrir HBV-veirupólýmerasa.

Myndun veiru-DNA stöðvast vegna upptöku lamivúdín-TP inn í keðjuna og þar með endar keðjan.

Lamivúdín-TP truflar ekki eðlileg umbrot deoxýnúkleótíða í frumum. Það er aðeins vægur hemill á alfa og beta DNA-pólýmerasa í spendýrum. Að auki hefur lamivúdín-TP aðeins lítil áhrif á DNA-innihald frumna hjá spendýrum.

Í prófunum á mögulegum áhrifum á byggingu, DNA-innihald og virkni hvatbera hafði lamivúdín ekki umtalsverðar eiturverkanir. Það hefur mjög væga tilhneigingu til að minnka DNA-innihald hvatbera, upptaka þess í DNA hvatbera er ekki endanleg og það er ekki hemill á gamma-DNA-pólýmerasa í hvatberum.

Klínísk reynsla

Reynsla hjá sjúklingum með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm sem er í jafnvægi

Í samanburðarrannsóknum olli meðferð með lamivúdíni í eitt ár marktækri bælingu á HBV-DNA-efirmyndun [34–57% sjúklinga voru undir greiningarmörkum (Abbot Genostics solution hybridization assay, LLOD <1,6 pg/ml)], ALT varð innan eðlilegra marka (40–72% sjúklinga), mótefnamyndun gegn HBeAg átti sér stað (HBeAg-lækkun og greining á HBeAb með HBV-DNA-lækkun [hefðbundin greining], 16–18% sjúklinga), vefjafræðigreining sýndi bata (38–52% sjúklinga)

höfðu ≥ 2 stiga lækkun í Knodell Histologic Activity Index [HAI]) og það dró úr bandvefsmyndun (hjá 3–17% sjúklinga) sem og framgangi skorpulifrar.

Áframhaldandi lamivúdínmeðferð í 2 ár til viðbótar hjá sjúklingum sem ekki höfðu myndað mótefni gegn HBeAg á fyrsta ári samanburðarrannsóknanna leiddi til aukins árangurs m.t.t. myndunar bandvefsbrúa. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigði HBV, höfðu 41/82 (50%) náð árangri gegn lifrabólgu og 40/56 (71%) sjúklinga án YMDD-stökkbrigðis HBV höfðu náð árangri. Árangur m.t.t. myndunar bandvefsbrúa átti sér stað hjá 19/30 (63%) sjúklinga sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði og hjá 22/44 (50%) sjúklinga sem höfðu YMDD-stökkbrigðið. Versnun átti sér stað hjá 5% (3/56) sjúklinga sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði, í samanburði við ástand fyrir meðferð og hjá 13% (11/82) sjúklinga með YMDD-stökkbrigði. Framgangur yfir í skorpulifur átti sér stað hjá 4/68 (6%) sjúklinga með YMDD-stökkbrigðið, en ekki hjá neinum af sjúklingunum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigðið.

Í rannsókn á framlengdri meðferð hjá asískum sjúklingum (NUCB3018) var tíðni mótefnamyndunar gegn HBeAg og tíðni þess að ALT næði aftur eðlilegum mörkum í lok 5 ára meðferðartímabils 48% (28/58) og 47% (15/32) hvors fyrir sig. Mótefnamyndun gegn HBeAg var aukin hjá sjúklingum með hækkað ALT-gildi; 77% (20/26) sjúklinganna sem höfðu ALT > tvöföld eðlileg efri mörk fyrir meðferð, mynduðu mótefni. Eftir 5 ár höfðu allir sjúklingarnir HBV-DNA-gildi sem voru ógreinanleg eða lægri en gildi fyrir meðferð.

Nánari niðurstöður úr rannsókninni varðandi flokkun YMDD-stökkbrigðisins eru teknar saman í töflu 2.

Tafla 2: Verkun 5 ár, samkvæmt YMDD-stöðu (Asian Study) NUCB3018

<i>YMDD-stökkbrigði HBV</i>	Einstaklingar, % (fjöldi)	
	YMDD ¹	Án YMDD ¹
<u>Mótefnamyndun gegn HBeAg</u>		
- Allir sjúklingar	38 (15/40)	72 (13/18)
- Grunnildi ALT $\leq 1 \times$ ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Grunnildi ALT $> 2 \times$ ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Ógreinanlegt HBV-DNA</u>		
- Grunnildi ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Vika 260 ⁴		
neikvætt	8 (2/25)	0
jákvætt < grunnildi	92 (23/25)	100 (4/4)
jákvætt > grunnildi	0	0
<u>ALT nær aftur eðlilegu gildi</u>		
- Grunnildi		
eðlilegt	28 (11/40)	33 (6/18)
hærra en eðlilegt	73 (29/40)	67 (12/18)
- Vika 260		
eðlilegt	46 (13/28)	50 (2/4)
hærra en eðlilegt < grunnildi	21 (6/28)	0
hærra en eðlilegt > grunnildi	32 (9/28)	50 (2/4)

- 5 Sjúklingar skilgreindir sem með YMDD-stökkbrigði voru þeir sem höfðu $\geq 5\%$ YMDD-stökkbrigði HBV á einhverjum árlegum tímamarki á 5 ára tímabilinu. Sjúklingar sem skilgreindir voru sem án YMDD-stökkbrigðis voru þeir sem höfðu $> 95\%$ villigerð HBV á öllum árlegum tímamarkum á 5 ára rannsóknartímabilinu.
- 6 Efri eðlileg mörk
- 7 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD $< 1,6$ pg/ml)
- 8 Chiron Quantiplex assay (LLOD $0,7$ Meq/ml)

Samanburðargögn varðandi YMDD-stöðu voru einnig fánæg til vefjafræðilegs mats, en aðeins frá fyrstu þremur árunum. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigði HBV dró úr bólgudrepsvirkni hjá 18/39 (46%) en versnun varð hjá 9/39 (23%). Hjá sjúklingum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigðið dró úr bólgudrepsvirkni hjá 20/27 (74%) en versnun varð hjá 2/27 (7%).

Eftir mótefnamyndun gegn HBeAg, haldast mótefnasvörun og klínískur bati einkenna almennt eftir að töku lamivúdíns er hætt. Hins vegar getur komið fyrir að sjúklingum hraki eftir mótefnamyndun. Við rannsóknir þar sem sjúklingum, sem áður höfðu myndað mótefni og hætt notkun lamivúdíns, var fylgt eftir í langan tíma, varð síðkomið veirufraðilegt bakslag hjá 39% einstaklinganna. Því skal fylgjast reglulega með klínískri svörun og mótefnasvörun hjá sjúklingum sem myndað hafa mótefni gegn HBeAg. Hjá sjúklingum sem ekki ná að viðhalda mótefnasvörun skal íhuga að endurtaka meðferð annaðhvort með lamivúdíni eða öðru veirudrepanði lyfi til að ná aftur klínískri stjórnun á HBV.

Hjá sjúklingum sem fylgt var eftir í allt að 16 vikur eftir að meðferð var hætt eftir eitt ár, voru hækkanir á ALT eftir að meðferð var hætt tíðari hjá sjúklingum sem fengið höfðu lamivúdín en sjúklingum sem fengið höfðu lyfleysu. Samanburður á ALT-hækkunum eftir meðferð, í 52. viku og 68. viku hjá sjúklingum sem hættu í lamivúdínmeðferð í 52. viku og sjúklingum í sömu rannsóknum sem fengu lyfleysu allan meðferðartímann, kemur fram í töflu 3. Hlutfall sjúklinga sem hafði ALT-hækkanir í tengslum við bilirúbínhækkanir eftir að meðferð var hætt var lágt og svipað hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín og þeim sem fengu lyfleysu.

Tafla 3: ALT-hækkanir eftir að meðferð var hætt í 2 samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum

Óeðlilegt gildi	Sjúklingar með ALT-hækkun/ Sjúklingar með mælingar*	
	Lamivúdín	Lyfleysa
ALT \geq tvöfalt grunnildi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq þrefalt grunnildi [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq tvöfalt grunnildi og heildarALT > 500 AE/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq tvöfalt grunnildi; og blírúbin $>$ tvöföld eðlileg efri mörk og \geq tvöfalt grunnildi	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Hver sjúklingur getur komið fram í einum eða fleiri flokkum.

[†]Sambærilegt við eitrun af Gráðu 3 samkvæmt skilgreiningu WHO.

Reynsla hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B

Fyrstu upplýsingar sýna að verkun lamivúdíns hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B er svipuð og hjá sjúklingum með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B þar sem 71% sjúklinganna hafa HBV-DNA sem er bælt undir greiningarmörk greiningarprófsins, 67% hafa náð eðlilegu ALT-gildi og 38% hafa náð árangri samkvæmt HAI eftir eitt ár á meðferð. Þegar lamivúdínmeðferð var hætt, átti endurkoma veirunnar sér stað hjá meirihluta (70%) sjúklinga. Niðurstöður liggja fyrir úr langvarandi rannsókn á meðferð hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum (NUCAB3017) sem fengu meðferð með lamivúdíni. Eftir meðferð í tvö ár í þessari rannsókn náði ALT aftur eðlilegu gildi hjá 30/69 (43%) og HBV-DNA varð ógreinanlegt hjá 32/68 (47%) sjúklinganna og árangur náðist m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 18/49 (37%) sjúklinga. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu YMDD-stökkbrigði HBV náðist árangur m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 14/22 (64%) sjúklinga en hjá 1/22 (5%) sjúklinga varð versnun miðað við ástand fyrir meðferð. Hjá sjúklingum með YMDD-stökkbrigðið náðist árangur m.t.t. bólgudrepsgildis hjá 4/26 (15%) sjúklinga en hjá 8/26 (31%) sjúklinga varð versnun miðað við ástand fyrir meðferð. Í hvorugum hópnum var um framgang yfir í skorpulifur að ræða.

Tíðni framkomu YMDD-stökkbrigðis HBV og áhrif á svörun við meðferð

Meðferð með lamivúdíni eingöngu leiðir til vals YMDD-stökkbrigðis HBV hjá u.þ.b. 24% sjúklinga eftir eitt ár á meðferð og eykst í 69% eftir 5 ár í meðferð. Myndun YMDD-stökkbrigðis HBV tengist minnkaðri svörun við meðferð hjá sumum sjúklingum, sem kemur fram með hækkuðum HBV-DNA-gildum og ALT-hækkunum frá fyrri gildum meðan á meðferð stóð, auknum einkennum lifrabólgu og/eða versnun bólgudreps í lifur. Í ljósi hættu á YMDD-stökkbrigði HBV er viðhaldsmeðferð með lamivúdíni einu sér ekki við hæfi hjá sjúklingum ef HBV-DNA greinist í sermi eftir meðferð í 24 vikur eða lengur (sjá kafla 4.4).

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og YMDD-stökkbrigði HBV og lifrarsjúkdóm í jafnvægi (NUC20904), með minnkaðri veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun við lamivúdíni (fjöldi=95), leiddi viðbót adefóvírdípívoxisls, 10 mg einu sinni á dag, til viðbótar við yfirstandandi lamivúdínmeðferð, 100 mg í 52 vikur, til fækkunar HBV-DNA um 4,6 log₁₀ eintök/ml (miðgildi) í samanburði við aukningu um 0,3 log₁₀ eintök/ml (miðgildi) hjá sjúklingum sem voru í meðferð með lamivúdíni eingöngu. ALT-gildi urðu aftur eðlileg hjá 31% (14/45) sjúklinga sem voru á samsettri meðferð, á móti 6% (3/47) þeirra sem fengu lamivúdín eitt sér. Veirubæling hélst (eftirfylgnirannsókn NUC20917) með samsettri meðferð á öðru ári meðferðar að viku 104, hjá sjúklingum með áframhaldandi bata í veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun.

Í afturskyggnri rannsókn til að ákvarða þætti sem tengdust gegnumbroti HBV-DNA, fengu 159 asískir HBeAg-jákvæðir sjúklingar meðferð með lamivúdíni og var fylgt eftir í tímabil með miðgildi sem var næstum 30 mánuðir. 60% líkur voru á að þeir sem höfðu gildi fyrir HBV-DNA yfir 200 eintök/ml eftir 6 mánaða (24 vikna) lamivúdínmeðferð mynduðu YMDD-stökkbrigðið, miðað við 8% þeirra sem höfðu gildi fyrir HBV-DNA undir 200 eintök/ml eftir 24 vikna meðferð með lamivúdíni. Hættan á myndun YMDD-stökkbrigðis var 63% samanborið við 13% með viðmiðunarmörk (cut off) 1000 eintök/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu eru taldar óviðeigandi hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki er í jafnvægi og hafa því ekki verið gerðar. Í rannsóknum án samanburðarhópa þar sem lamivúdín var gefið fyrir og meðan á ígræðslu stóð var sýnt fram á virka HBV-DNA-bælingu og ALT innan eðlilegra marka. Þegar lamivúdínmeðferð var haldið áfram eftir ígræðslu var minna um HBV-endursýkingu í ígræddu lifrina, HBsAg minnkuðu meira og líkur á lifun í 1 ár voru 76-100%.

Eins og búist var við vegna samhliða ónæmisbælingar var tíðni tilkomu YMDD-stökkbrigðis HBV eftir 52 vikna meðferð hærri hjá þeim sem fengu ígrædda lifur (36%-64%) en hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og heilbriggt ónæmiskerfi (14%-32%).

Fjörutíu sjúklingar (HBeAg-neikvæðir eða HBeAg-jákvæðir) sem höfðu annaðhvort lifrarsjúkdóm sem ekki var í jafnvægi eða endurtekna lifrabólgu B eftir lifrarígræðslu og YMDD-stökkbrigði, voru teknir með í opinn hluta rannsóknar NUC20904. Gjöf 10 mg af adefóvírdípívoxisli einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi 100 mg lamivúdínmeðferð í 52 vikur leiddi til fækkunar HBV-DNA um 4,6 log₁₀ eintök/ml að miðgildi. Ennfremur kom fram að lifrarstarfsemi var betri eftir eitt ár í meðferð. Þetta stig veirubælingar hélst (eftirfylgnirannsókn NUC20917) með samsettri meðferð á öðru ári meðferðar að viku 104 og hjá flestum sjúklingum komu fram vísbendingar um bata á lifrarstarfsemi og áframhaldandi klínískan ávinning.

Reynsla hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulífur
Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 651 sjúklingi með langvinna lifrabólgu B í klínísku jafnvægi og vefjafræðilega staðfesta bandvefsmyndun eða skorpulífur, dró lamivúdínmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar 32 mánuðir) marktækt úr hraða heildarsjúkdómsframgangs (34/436, 7,8% með lamivúdíni, á móti 38/215, 17,7% með lyfleysu, p=0,001). Þetta kom fram með þeim hætti að marktækt lægra hlutfall sjúklinga hafði hækkað Child-Pugh-gildi (15/436, 3,4% á móti 19/215, 8,8%, p=0,023) og myndun lifrarfrumukrabbameins (17/436, 3,9% á móti 16/215, 7,4%, p=0,047). Sjúkdómsframgangur var almennt hraðari í lamivúdínhópnum sem hafði greinanlegt YMDD-afbrigði HBV-DNA (23/209, 11%) í samanburði við þá sem ekki höfðu greinanlegt YMDD-stökkbrigði HBV

(11/221, 5%). Engu að síður var sjúkdómsframingur hægari hjá þeim sem höfðu YMDD-stökkbrigði og fengu lamivúdín en sjúkdómsframingurinn hjá þeim sem fengu lyfleysu (23/209, 11% á mótí 38/214, 18%). Staðfest myndun mótefna gegn HBeAg átti sér stað hjá 47% (118/252) einstaklinga sem fengu lamivúdínmeðferð og 93% (320/345) einstaklinga sem fengu lamivúdín urðu HBV-DNA-neikvæðir (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml) meðan á rannsókninni stóð.

Reynsla hjá börnum og unglíngum

Í samburðarrannsókn með lyfleysu hjá 286 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára var lamivúdín gefið börnum og unglíngum með langvinna lifrabólgu B í jafnvægi. Í þessum hópi voru fyrst og fremst börn með væga lifrabólgu B. Skammturinn var 3 mg/kg á dag (allt að hámarksskammti 100 mg á dag) hjá börnum á aldrinum 2 til 11 ára og 100 mg einu sinni á dag hjá unglíngum á aldrinum 12 ára og eldri. Færa þarf frekari rök fyrir þessum skammti. Mismunurinn á mótefnamyndun gegn HBeAg (lækkun HBeAg og HBV-DNA-gilda og greining HBeAb) hjá þeim sem fengu lyfleysu og þeim sem fengu lamivúdín var ekki tölfræðilega marktækur í þessum hópi (tíðnin eftir eitt ár var 13% (12/95) hjá þeim sem fengu lyfleysu á mótí 22% (42/191) hjá þeim sem fengu lamivúdín; $p=0,057$). Tíðni YMDD-stökkbrigðis HBV var svipað og fram kom hjá fullorðnum, á bilinu 19% í 52. viku og allt að 45% hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð í 24 mánuði.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lamivúdín frásogast vel frá meltingarvegi og aðgengi lamivúdíns eftir inntöku er venjulega á bilinu 80-85% hjá fullorðnum. Meðaltíminn (t_{max}) þar til hámarksblóðþéttni (C_{max}) næst eftir inntöku er u.þ.b. ein klukkustund. Eftir lækningalega skammta þ.e. 100 mg einu sinni á dag er C_{max} lamivúdíns á bilinu 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ og lægstu gildi voru 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Ef lamivúdín er tekið með mat verður seinkun á t_{max} og lækkun á C_{max} (lækkun allt að 47%). Hins vegar hefur þetta ekki áhrif á það magn sem frásogast af lamivúdíni (á grundvelli AUC) og því má taka lamivúdín inn með eða án matar.

Dreifing

Þegar lyfið er gefið í bláæð er dreifingarrúmmál 1,3 l/kg. Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf á lækningalegu skammtabili og takmarkaða bindingu við albúmín. Takmörkuð gögn sýna að lamivúdín fer inn í miðtaugakerfið og í heila- og mænuvökva. Hlutfallið á milli þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökva og blóði 2-4 klukkustundum eftir inntöku var u.þ.b. 0,12.

Umbrot

Lamivúdín er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivúdíns við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítilla umbrota í lifur (5-10%) og lítillar próteinbindingar.

Útskilnaður

Úthreinsun lamivúdíns úr blóði er að meðaltali u.þ.b. 0,3 l/klst./kg. Helmingunartími útskilnaðar er 5 til 7 klukkustundir. Lamivúdín útskilst að meginhluta óbreytt í þvagi með gauklasíun og virkri seytingu (með katjónaflutningskerfinu). Um 70% lamivúdíns skiljast út með nýrnaúthreinsun.

Ákveðnir sjúklingahópar

Rannsóknir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skerðing á nýrnastarfsemi hefur áhrif á útskilnað lamivúdíns. Hjá sjúklingum sem hafa kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín er nauðsynlegt að minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Takmarkaðar upplýsingar fengnar hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu sýna að skerðing á lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns, nema einnig sé um skerta nýrnastarfsemi að ræða.

Hjá öldruðum sjúklingum benda upplýsingar um lyfjahvörf lamivúdíns til þess að eðlileg öldrun ásamt minnkaðri nýrnastarfsemi hafi ekki klínískt marktæk áhrif á lamivúdínþéttni í líkamanum, nema hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum komu ekki fram neinar meiriháttar eiturverkanir á líffæri þegar gefnir voru stórir skammtar af lamivúdíni. Þegar stærstu skammtarnir voru gefnir, sáust minniháttar áhrif á gildi sem segja til um lifrar- og nýrnastarfsemi og í einstökum tilvikum minnkun á lifrarþyngd. Fækkun rauðra blóðkorna og hlutleysiskyrninga voru þær aukaverkanir sem líklegastar voru til að skipta máli við klíníska notkun. Þessar aukaverkanir sáust sjaldan í klínískum rannsóknum.

Lamivúdín olli ekki stökkbreytingum í bakteríuprófunum, en sýndi eins og margar núkleósíðahliðstæður virkni í frumu erfðafraeðilegu prófi *in vitro* og í eitilæxlaprófi á músum. Lamivúdín olli ekki eiturverkunum á erfðafni *in vivo* í rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 60-70 sinnum hærri blóðþéttni en gert er ráð fyrir við klíníska notkun. Þar sem ekki var hægt að staðfesta eiturverkanir á erfðafni *in vitro* með *in vivo* prófunum, er ályktað að lamivúdín ætti ekki að valda hættu á eiturverkunum á erfðafni hjá sjúklingum í lamivúdínmeðferð.

Rannsóknir á æxlun hjá dýrum hafa ekki sýnt skaðleg áhrif á fóstur og sýndu engin áhrif á frjósemi, hvorki hjá kven- né karldýrum. Lamivúdín veldur fósturláti snemma á meðgöngu þegar það er gefið ungafullum kanínum og blóðþéttni er sambærileg við það sem gerist hjá mönnum, en ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa blóðþéttni.

Niðurstöður langtímarannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum lamivúdíns hjá rottum og músum sýndu ekki tilhneigingu til krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi (20% w/v)
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Sítrónsýra (vatnsfrí)
Própýlenglýkól
Natríumsítrat
Jarðarberjabragðefni
Bananabragðefni
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir fyrstu opnun: 1 mánuður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur sem innihalda 240 ml af lamivúdínmixtúru, í ógegnssæri, hvíttri, HDPE-flösku með pólýprópýlenloki með barnalæsingu. Pakkningin inniheldur einnig pólýetýlenmillistykki og 10 ml munnsprautu, sem samanstendur af pólýprópýlenhólki (með ml-máli) og pólýetýlenstimpli.

Munnsprautan fylgir með svo hægt sé að mæla nákvæmlega ávísaðan skammt af mixtúru.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/114/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júlí 1999
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðuð tafla:

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

eða

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

Mixtúra, lausn:

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

eða

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR FYRIR TÖFLUR: pakkning með 28 töflum, pakkning með 84 töflum

1. HEITI LYFS

Zeffix 100 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lamivúdíni

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/099/114/001 28 töflur
EU/1/099/114/002 84 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zeffix 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
pakking með 28 töflum, pakking með 84 töflum

1. HEITI LYFS

Zeffix 100 mg töflur
Lamivúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR FYRIR MIXTÚRU

1. HEITI LYFS

Zeffix 5 mg/ml mixtúra, lausn
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 5 mg af lamivúdíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur meðal annars: Sykur (súkrósa) og rotvarnarefni: Metýlparahýdroxýbensóat (E218) og própýlparahýdroxýbensóat (E216)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hver flaska inniheldur 240 ml af mixtúru.
Pakkningin inniheldur munnsprautu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

Fargið einum mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/099/114/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zeffix 5 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á FLÖSKU FYRIR MIXTÚRU

1. HEITI LYFS

Zeffix 5 mg/ml mixtúra, lausn
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 5 mg af lamivúdíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur meðal annars: Sykur (súkrósa) og rotvarnarefni: Metýlparahýdroxýbensóat (E218) og própýlparahýdroxýbensóat (E216)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hver flaska inniheldur 240 ml af mixtúru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

Fargið einum mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/099/114/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zeffix 100 mg filmuhúðaðar töflur lamivúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zeffix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zeffix
3. Hvernig nota á Zeffix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zeffix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zeffix og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zeffix er lamivúdín.

Zeffix er notað við meðferð langvinnrar sýkingar af völdum lifrabólgu B hjá fullorðnum.

Zeffix erveirusýkingalyf sem bælir lifrabólguveiru B og tilheyrir flokki lyfja sem kallast núkleósíðbakritahemlar.

Lifrabólga B er af völdum veiru sem sýkir lifrina og veldur langvinnri sýkingu sem getur valdið lifrarskemmdum. Zeffix má nota hjá fólki með lifur sem er skemmd en starfar samt eðlilega (lifrarsjúkdóm í jafnvægi) og ásamt öðrum lyfjum hjá fólki með lifur sem er skemmd og starfar ekki eðlilega (lifrarsjúkdóm í ójafnvægi).

Meðferð með Zeffix getur dregið úr fjölda lifrabólguveira B í líkamanum. Það dregur úr lifrarskemmdum og bætir lifrarstarfsemina. Það svara ekki allir meðferð með Zeffix á sama hátt. Læknirinn mun hafa eftirlit með árangri meðferðarinnar með reglulegum blóðprufum.

2. Áður en byrjað er að nota Zeffix

Ekki má nota Zeffix:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talín upp í kafla 6*).
- ➔ **Ræddu við lækninn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sumir sem taka Zeffix eða önnur svipuð lyf eiga frekar á hættu að fá alvarlegar aukaverkanir. Þú þarft að vita af þessari auknu hættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með aðrar tegundir **lifrarsjúkdóma**, svo sem lifrabólgu C
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)
- ➔ **Ræddu við lækninn ef eitthvað af þessu á við um þig.** Þú gætir þurft frekari skoðanir, þ.m.t. blóðprufur á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar um áhættuþætti í kafla 4.

Ekki hætta að taka Zeffix nema að ráði læknisins, þar sem hætta er á að lifrabólgan versni. Þegar þú hættir að taka Zeffix mun læknirinn hafa eftirlit með þér í a.m.k. fjóra mánuði til þess að athuga hvort um einhver vandamál er að ræða. Í því felst taka blóðsýna til þess að athuga hvort um hækkun lifrarensíma er að ræða, sem getur bent til lifrarskemmda. Sjá nánari upplýsingar um hvernig taka á Zeffix í kafla 3.

Verndið aðra

Lifrabólga B dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila nálum með öðrum). Zeffix kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af lifrabólgu B. Til þess að hindra að aðrir smitist af lifrabólgu B:

- **Notaðu smökk** við munnmök eða samfarir.
- **Gættu þess að blóð berist ekki á milli** – til dæmis ekki deila nálum með öðrum.

Notkun annarra lyfja samhliða Zeffix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig náttúruyf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Zeffix.

Þessi lyf skal ekki nota með Zeffix:

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (t.d. xylítól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð reglulega
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, notuð gegn **HIV-sýkingu** (stundum kallað alnæmi)
- emtrícabín, notað gegn sýkingum af völdum **HIV** eða **lifrabólgu B**
- cladribín, notað gegn **háfrumuhvítblæði**

→ **Láttu lækninn vita** ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af því að taka Zeffix á meðgöngunni. Ekki hætta meðferð með Zeffix án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Brjóstgjöf

Zeffix getur borist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti eða að hugsa um að hafa barn á brjósti

→ **Ræddu við lækninn** áður en þú tekur Zeffix.

Akstur og notkun véla

Zeffix getur valdið þreytu sem getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

→ Ekki aka eða nota vélar nema þú sért viss um að þú finnst ekki fyrir slíkum áhrifum.

3. Hvernig nota á Zeffix

Notið Zeffix alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Vertu í reglulegu sambandi við lækninn

Zeffix hjálpar við að hafa stjórn á sýkingunni af völdum lifrabólgu B. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að hafa stjórn á sýkingunni og hindra að sjúkdómurinn versni.

→ **Vertu í sambandi við lækninn og ekki hætta að taka Zeffix** nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Zeffix er ein tafla (100 mg af lamivúdíni) **einu sinni á dag.**

Læknirinn gæti ávísað minni skammti ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Zeffix mixtúra, lausn fæst handa einstaklingum sem þurfa að fá minna en venjulegan skammt eða geta ekki tekið töflurnar.

➔ **Ræddu við lækinn** ef þetta á við um þig.

Ef þú ert að taka annað lyf sem inniheldur lamivúdín gegn HIV sýkingu, mun lækinn halda áfram að meðhöndla þig með stærri skammtinum (yfirleitt 150 mg tvisvar á dag) vegna þess að lamivúdínskammturinn í Zeffix (100 mg) nægir ekki gegn HIV sýkingunni. Ef þú ráðgerir að breyta HIV meðferðinni skalt þú byrja á að ræða við lækinn.

Gleypið töfluna heila, með svolitlu vatni. Zeffix má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Zeffix fyrir slysi er ólíklegt að það valdi alvarlegum vandamálum. Ef of mikið er tekið af slysi skalt þú hafa samband við lækni, lyfjafræðing eða bráðamóttöku næsta sjúkrahúss til að fá nánari ráðleggingar.

Ef gleymist að taka Zeffix

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann strax og þú manst eftir honum. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að taka Zeffix

Ekki hætta að taka Zeffix án þess að ráðfæra þig við lækinn. Hætta er á að lifrabólga versni (*sjá kafla 2*). Þegar þú hættir að nota Zeffix mun lækinn hafa eftirlit með þér í a.m.k. fjóra mánuði til að fylgjast með hugsanlegum vandamálum. Þetta þýðir að teknar verða blóðprufur til að fylgjast með hvort hækkun verði á þéttni lifrarsíma, sem getur bent til lifrarskemmda.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem algengt var að greint væri frá í klínískum rannsóknum á Zeffix voru þreyta, öndunarfærasýkingar, hálssærindi, höfuðverkur, óþægindi og verkir í kvið, ógleði, uppköst og niðurgangur, hækkun á lifrarsímum og ensímum frá vöðvum (*sjá hér á eftir*).

Ofnæmisviðbrögð

Þau koma mjög sjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) Einkenni eru m.a.:

- Þroti í augnlokum, andliti eða vörum
- Kyngingar- eða öndunarerfiðleikar.

➔ **Hafið strax samband við lækinn** ef þessi einkenni koma fram. **Hættið að taka Zeffix.**

Aukaverkanir sem talið er að séu af völdum Zeffix:

Mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum) sem getur komið fram í blóðprófum er:

- hækkun þéttni sumra lifrarsíma (*transamínasa*), sem getur bent til bólgu eða skemmda í lifur.

Algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum) er:

- krampar og vöðvaverkir
- húðútbrot eða „ofsakláði“ einhvers staðar á líkamanum

Algeng aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- hækkun þéttni ensíms sem er framleitt í vöðvum (*kreatínfosfókínasa*) sem getur bent til skemmda í líkamsvef.

Aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum) er:

- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði).

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fyrir hjá örfáum einstaklingum en nákvæm tíðni þeirra er ekki þekkt

- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarsjúkdómur versnar eftir að meðferð með Zeffix er hætt eða meðan á meðferð stendur ef veiran sem veldur lifrabólgu B verður ónæg fyrir Zeffix. Þetta getur verið lífshættulegt fyrir suma einstaklinga.

Aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- fækkun blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)

Ef þú færð aukaverkanir

→ **Látið lækinn eða lyfjafræðing vita.** Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zeffix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zeffix inniheldur

Virka innihaldsefnið er lamivúdín. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lamivúdíni.

Önnur innihaldsefni eru: Örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð, makrógól 400, pólýsorbit 80, samtengt gult og rautt járnnoxíð.

Lýsingá útliti Zeffix og pakkningastærðir

Zeffix filmuhúðaðar töflur eru í innsigliðum þynnupakkningum sem innihalda 28 eða 84 töflur. Töflurnar eru karamellulitaðar, hylkisлага, tvíkúptar og „GX CG5“ ígreipt á annarri hliðinni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar í þínu landi.

Framleiðandi

Glaxo Wellcome Operations

Markaðsleyfishafi

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Bretland

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zeffix 5 mg/ml mixtúra, lausn Lamivúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zeffix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zeffix
3. Hvernig nota á Zeffix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zeffix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zeffix og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zeffix er lamivúdín.

Zeffix er notað við meðferð langvinnrar sýkingar af völdum lifrabólgu B hjá fullorðnum.

Zeffix er veirusýkingalyf sem bælir lifrabólguveiru B og tilheyrir flokki lyfja sem kallast *núkleósíðbakritahemlar*.

Lifrabólga B er af völdum veiru sem sýkir lifrina og veldur langvinnri sýkingu sem getur valdið lifrarskemmdum. Zeffix má nota hjá fólki með lifur sem er skemmd en starfar samt eðlilega (lifrarsjúkdóm í jafnvægi) og ásamt öðrum lyfjum hjá fólki með lifur sem er skemmd og starfar ekki eðlilega (lifrarsjúkdóm í ójafnvægi).

Meðferð með Zeffix getur dregið úr fjölda lifrabólguveira B í líkamanum. Það dregur úr lifrarskemmdum og bætir lifrarstarfsemina. Það svara ekki allir meðferð með Zeffix á sama hátt. Læknirinn mun hafa eftirlit með árangri meðferðarinnar með reglulegum blóðprufum.

2. Áður en byrjað er að nota Zeffix

Ekki má nota Zeffix:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talín upp í kafla 6*).
- **Ræddu við lækninn** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sumir sem taka Zeffix eða önnur svipuð lyf eiga frekar á hættu að fá alvarlegar aukaverkanir. Þú þarft að vita af þessari auknu hættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með aðrar tegundir **lifrarsjúkdóma**, svo sem lifrabólgu C
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona).
- **Ræddu við lækninn ef eitthvað af þessu á við um þig.** Þú gætir þurft frekari skoðanir, þ.m.t. blóðprufur á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar um áhættuþætti í kafla 4.

Ekki hætta að taka Zeffix nema að ráði læknisins, þar sem hætta er á að lifrabólga versni. Þegar þú hættir að taka Zeffix mun læknirinn hafa eftirlit með þér í a.m.k. fjóra mánuði til þess að athuga hvort um einhver vandamál er að ræða. Í því felst taka blóðsýna til þess að athuga hvort um hækkun lifrarendis er að ræða, sem getur bent til lifrarskemmda. Sjá nánari upplýsingar um hvernig taka á Zeffix í kafla 3.

Verndið aðra

Lifrabólga B dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila nálum með öðrum). Zeffix kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af lifrabólgu B. Til þess að hindra að aðrir smitist af lifrabólgu B:

- **Notaðu smokk** við munnmök eða samfarir.
- **Gættu þess að blóð berist ekki á milli** – til dæmis ekki deila nálum með öðrum.

Notkun annarra lyfja samhliða Zeffix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Zeffix.

Þessi lyf skal ekki nota með Zeffix:

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (t.d. xylítól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð reglulega
 - önnur lyf sem innihalda lamivúdín, notuð gegn **HIV-sýkingu** (stundum kallað alnæmi).
 - emtrícabíni (notað gegn sýkingum af völdum **HIV** eða **lifrabólgu B**).
 - cladribín notað gegn **hárfrumhvítblæði**
- ➔ **Láttu lækninn vita** ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

- ➔ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af því að taka Zeffix á meðgöngunni. Ekki hætta meðferð með Zeffix án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Brjóstgjöf

Zeffix getur borist í brjóstamjólk. **Ef þú ert með barn á brjósti eða að hugsa um að hafa barn á brjósti**

- ➔ **Ræddu við lækninn** áður en þú tekur Zeffix.

Akstur og notkun véla

Zeffix getur valdið þreytu sem getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

- ➔ Ekki aka eða nota vélar nema þú sért viss um að þú finnst ekki fyrir slíkum áhrifum.

Zeffix inniheldur sykur og rotvarnarefni

Ef þú hefur sykursýki, athugaðu að hver skammtur af Zeffix (100 mg = 20 ml) inniheldur 4 g af súkrósa.

Zeffix inniheldur súkrósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Súkrósi getur skaðað tennurnar.

Zeffix inniheldur einnig rotvarnarefni (*parahýdroxybenzóöt*) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

3. Hvernig nota á Zeffix

Notið Zeffix alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Vertu í reglulegu sambandi við lækninn

Zeffix hjálpar við að hafa stjórn á sýkingunni af völdum lifrabólgu B. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að hafa stjórn á sýkingunni og hindra að sjúkdómurinn versni.

→ **Vertu í sambandi við lækninn og ekki hætta að taka Zeffix** nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Zeffix er 20 ml (100 mg af lamivúdíni) **einu sinni á dag.**

Læknirinn gæti ávísað minni skammti ef þú ert með nýrnasjúkdóm.

→ **Ræddu við lækninn** ef þetta á við um þig.

Ef þú ert að taka annað lyf sem inniheldur lamivúdín gegn HIV sýkingu, mun læknirinn halda áfram að meðhöndla þig með stærri skammtinum (yfirleitt 150 mg tvisvar á dag) vegna þess að lamivúdínskammturinn í Zeffix (100 mg) nægir ekki gegn HIV sýkingunni. Ef þú ráðgerir að breyta HIV meðferðinni skalt þú byrja á að ræða við lækninn.

Zeffix má taka með eða án matar.

Sjá skýringarmynd og leiðbeiningar aftan við kafla 6 í þessum fylgiseðli varðandi hvernig á að mæla og taka skammt af lyfinu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Zeffix fyrir slysi er ólíklegt að það valdi alvarlegum vandamálum. Ef of mikið er tekið af slysi skalt þú hafa samband við lækni, lyfjafræðing eða bráðamóttöku næsta sjúkrahúss til að fá nánari ráðleggingar.

Ef gleymist að taka Zeffix

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann strax og þú manst eftir honum. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að taka Zeffix

Ekki hætta að taka Zeffix án þess að ráðfæra þig við lækninn. Hætta er á að lifrabólgan versni (sjá kafla 2). Þegar þú hættir að nota Zeffix mun læknirinn hafa eftirlit með þér í a.m.k. fjóra mánuði til að fylgjast með hugsanlegum vandamálum. Þetta þýðir að teknar verða blóðprufur til að fylgjast með hvort hækkun verði á þéttni lifrarsíma, sem getur bent til lifrarskemmda.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem algengt var að greint væri frá í klínískum rannsóknum á Zeffix voru þreyta, öndunarfærasýkingar, hálssærindi, höfuðverkur, óþægindi og verkir í kvið, ógleði, uppköst og niðurgangur, hækkun á lifrarsínum og ensínum frá vöðvum (*sjá hér á eftir*).

Ofnæmisviðbrögð

Þau koma mjög sjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:

- Þroti í augnlokum, andliti eða vörum.
- Kyngingar- eða öndunarerfiðleikar.

→ **Hafið strax samband við lækinn** ef þessi einkenni koma fram. Hættið að taka **Zeffix**.

Aukaverkanir sem talið er að séu af völdum Zeffix:

Mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en **1 af 10** einstaklingum) sem getur komið fram í blóðprófum er:

- hækkuð þéttni sumra lifrarensíma (*transamínasa*), sem getur bent til bólgu eða skemmda í lifur

Algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að **1 af 10** einstaklingum) er:

- krampar og vöðvaverkir
- húðútbrot eða „ofsakláði“ einhvers staðar á líkamanum

Algeng aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- hækkuð þéttni ensíms sem er framleitt í vöðvum (*kratínfosfókínasa*) sem getur bent til skemmda í líkamsvef.

Aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum) er:

- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði).

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fyrir hjá örfáum einstaklingum en nákvæm tíðni þeirra er ekki þekkt

- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarsjúkdómur versnar eftir að meðferð með Zeffix er hætt eða meðan á meðferð stendur ef veiran sem veldur lifrabólgu B verður ónæg fyrir Zeffix. Þetta getur verið lífshættulegt fyrir suma einstaklinga.

Aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- fækkun blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)

Ef þú færð aukaverkanir

→ **Látið lækinn eða lyfjafræðing vita.** Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zeffix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á flöskunni og á öskjunni.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Fargið einum mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zeffix inniheldur

Virka efnið er lamivúdín. Hver ml af mixtúru inniheldur 5 mg af lamivúdíni.

Önnur innihaldsefni eru:

Súkrósi, metýlparahýdroxybensóat (E218), própýlparahýdroxybensóat (E216), sítrónsýra, própýlenglykól, natríumsítrat, jarðarberjabragðefni, bananabragðefni og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Zeffix og pakkningastærðir

Zeffix mixtúra er í öskjum sem innihalda hvíta pólýetýlen flösku með barnaöryggisloki. Mixtúran er tær, litlaus eða fölgul á litinn með jarðarberja/bananabragði. Flaskan inniheldur 240 ml af lamivúdín mixtúru (5 mg/ml). Askjan inniheldur einnig sprautu til skömmtunar fyrir inntöku og millistykki á sprautuna, sem skal setja á flöskuna fyrir notkun.

Framleiðandi

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

eða

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

eða

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

Markaðsleyfishafi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Lietuva

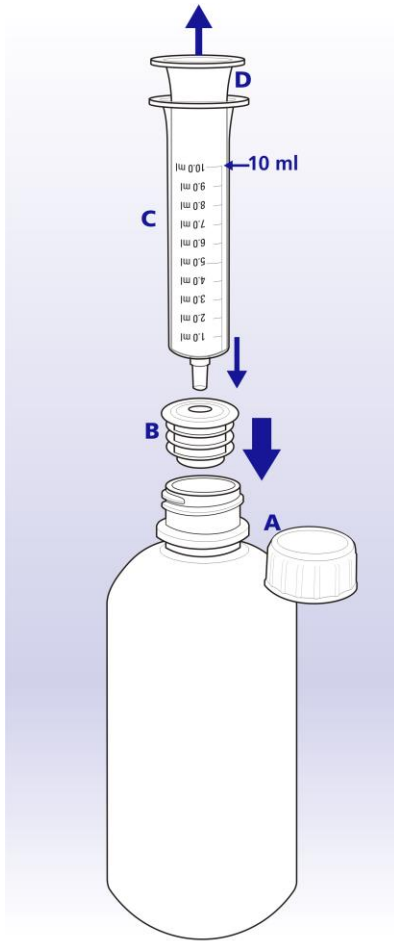
GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærðurÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Hvernig mæla skal skammtinn og taka lyfið



Notaðu munnsprautuna sem fylgir í pakkningunni til að mæla skammtinn nákvæmlega (*sjá einnig kafla 3*).

Sprautan inniheldur **10 ml af mixtúru** þegar hún er full.

- 1 Fjarlægðu lokið með barnaörygginu (A).** Geymdu það á vísam stað.
- 2 Haltu um flöskuna. Þrýstu millistykkinu (B) þétt ofan í flöskustútinn, eins langt og það kemst.**
- 3 Settu sprautuna (C) þétt inn í millistykkið.**
- 4 Snúðu flöskunni á hvolf.**
- 5 Dragðu sprautustimpilinn (D) út þar til sprautan inniheldur fyrsta hluta af fullum skammti.**
- 6 Snúðu flöskunni rétt. Losaðu sprautuna af millistykkinu.**
- 7 Settu sprautuna í munninn, með endann að innanverðri kinninni. Þrýstu stimplinum rólega inn, þannig að þú hafir tíma til að kyngja. Ekki þrýsta of fast og sprauta vökvanum ofan í kok, því þá gæti þér svelgst á.**
- 8 Endurtaktu skref 3 til 7 á sama hátt þar til allur skammturinn hefur verið tekinn. Ef skammturinn er t.d. 20 ml, þarf að taka 2 sprautur fullar af lyfi.**
- 9 Taktu sprautuna út úr flöskunni og þvoðu hana vandlega með hreinu vatni. Láttu hana þorna alveg áður en hún er notuð aftur. Geymdu millistykkið í flöskunni.**
- 10 Lokaðu flöskunni vel með lokinu.**