

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeffix 100 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Irisinio saldainio spalvos, dengtos plėvele, kapsulės formos, abipus išgaubtos, apytikriai 11 mm x 5 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „GX CG5”.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zeffix gydomas lėtinis suaugusių žmonių hepatitas B:

- kompensuota kepenų liga, kai įrodyta virusų replikacija, nuolat padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas kraujo serume ir histologiniu tyrimu patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė. Gydymą lamivudinu galima pradėti tik tada, kai nėra kitokių antivirusinių vaistinių preparatų, kurių genetinis barjeras atsparumo atsiradimui yra didesnis, arba tokie vaistiniai preparatai yra netinkami (žr. 5.1 skyrių);
- dekompenсуota kepenų liga, vartojant kartu su vaistiniu preparatu, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Zeffix turi pradėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito B gydymo patirties.

#### Dozavimas

##### *Suaugusiesiems*

Rekomenduojama Zeffix dozė yra 100 mg kartą per parą.

Pacientams, kurie serga dekompenсуota kepenų liga, lamivudiną visada reikia vartoti kartu su kitu vaistiniu preparatu, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu, kad būtų mažesnė atsparumo atsiradimo rizika ir virusai būtų greitai slopinami.

##### *Gydymo trukmė*

Optimali gydymo trukmė nežinoma.

- Lėtiniu hepatitu B (LHB) sergančius pacientus, kurių organizme yra HBeAg, nesergančius ciroze, reikia gydyti mažiausiai 6-12 mėnesių po to, kai HBeAg serokonversija (t. y. tol, kol išnyks HBeAg bei HBV DNR ir atsiras HBeAk) yra patvirtinta, kad sumažėtų virusologinio atkryčio rizika, arba kol patvirtinama HBsAg serokonversija arba gydymo neveiksmingumas (žr. 4.4 skyrių). Baigus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą serume ir HBV DNR koncentraciją, kad būtų galima išsiaiškinti bet kokią vėlyvą virusologinį atkrytį.

- LHB sergančius pacientus, kurių organizme nėra HBeAg (*pre-core* mutantų), nesergančius ciroze, reikia gydyti bent iki tol, kol patvirtinama HBs serokonversija arba gydymo neveiksmingumas. Ilgalaikio gydymo atveju rekomenduojama reguliariai iš naujo įvertinti paciento būklę ir patvirtinti, kad pasirinkto gydymo tolimesnis taikymas vis dar tinkamas pacientui.
- Dekompensuota kepenų liga ar ciroze sergantiems ligoniams ir kepenų transplantanto recipientams gydymo nutraukti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Nutraukus lamivudino vartojimą, pacientas turėtų būti periodiškai tiriamas, kad būtų galima nustatyti, ar neatsirado hepatito atsinaujinimo požymių (žr. 4.4 skyrių).

#### *Klinikinis atsparumas*

Ir tiems LHB sergantiems pacientams, kurių organizme yra HBeAg, ir tiems, kurių organizme nėra HBeAg, gali atsirasti HBV YMDD (tirozino-metionino-aspartato-aspartato) mutantų ir susilpnėti atsakas į gydymą lamivudinu. Tai rodo HBV DNR ir ALT padaugėjimas, palyginti su anksčiau gydymo metu nustatytais kiekiais. Kad sumažėtų atsparumo atsiradimo rizika pacientams, kuriems taikoma monoterapija lamivudinu, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai vartoti kitą vaistinį preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu, jeigu 24-tą gydymo savaitę ar vėliau išlieka išmatuojama HBV DNR koncentracija serume (žr. 5.1 skyrių).

Gydant pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę ŽIV ir šiuo metu yra gydomi arba planuojamas jų gydymas lamivudinu ar lamivudino deriniu su zidovudinu, reikia išlaikyti ŽIV infekcijai gydyti paskirtą lamivudino dozę (paprastai 150 mg du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais).

#### Specialių grupių pacientai

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, lamivudino koncentracija serume (plotas po laiko ir koncentracijos kreivė *AUC*) būna didesnė, nes sumažėja inkstų klirensas. Todėl pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., vaistinio preparato dozę reikia sumažinti. Jeigu reikalinga Zeffix dozė yra mažesnė negu 100 mg, reikia vartoti geriamąjį tirpalą (žr. toliau esančią 1 lentelę).

1 lentelė. Zeffix dozavimas pacientams, kurių inkstų klirensas yra sumažėjęs

| <b>Kreatinino klirensas<br/>ml/min.</b> | <b>Pirmoji Zeffix geriamojo<br/>tirpalo dozė *</b> | <b>Palaikomoji dozė<br/>(vieną kartą per parą)</b> |
|---|--|--|
| <b>30 - &lt; 50</b>                     | 20 ml (100 mg)                                     | 10 ml (50 mg)                                      |
| <b>15 - &lt; 30</b>                     | 20 ml (100 mg)                                     | 5 ml (25 mg)                                       |
| <b>5 - &lt; 15</b>                      | 7 ml (35 mg)                                       | 3 ml (15 mg)                                       |
| <b>&lt; 5</b>                           | 7 ml (35 mg)                                       | 2 ml (10 mg)                                       |

\* Viename Zeffix geriamojo tirpalo mililitre yra 5 mg lamivudino.

Turimi duomenys rodo, jog pacientams, kuriems hemodializė atliekama su pertraukomis (2-3 kartus per savaitę 4 valandų arba trumpesnė hemodializė), pradinės dozės, nustatytos atsižvelgiant į kreatinino klirensą, keisti nereikia.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant ir kepenų persodinimo laukiančiuosius, kuriems yra galutinė kepenų ligos stadija, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos sutrikimas didesnės įtakos lamivudino farmakokinetikai nedaro. Remiantis šiais duomenimis, pacientams, kurių

kepenų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia, išskyrus tuos, kuriems kartu yra sutrikusi inkstų funkcija.

#### *Senyvi pacientai*

Senyvų pacientų duomenimis, normalus senėjimas, lydimas inkstų funkcijos silpnėjimo, kliniškai reikšmingo poveikio lamivudino ekspozicijai nedarė, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min.

#### *Vaikų populiacija*

Zeffix saugumas ir veiksmingumas kūdikiams, vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.4 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zeffix galima gerti valgant arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Hepatito paūmėjimai

##### *Paūmėjimai gydymo metu*

Gana dažnai pasireiškė savaiminiai lėtinio hepatito B paūmėjimai, kuriems yra būdingas trumpalaikis ALT suaktyvėjimas serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume mažėjant HBV DNR, gali suaktyvėti ALT. Pacientų, sergančių kompensuota kepenų liga, organizme toks ALT suaktyvėjimas serume paprastai pasireiškė ne kartu su bilirubino koncentracijos serume padidėjimu ar kepenų dekomensacijos požymiais.

Ilgalaikio gydymo metu buvo nustatyti HBV virusų porūšiai (HBV YMDD mutantai), kuriems būdingas sumažėjęs jautrumas lamivudinui. Atsiradę HBV YMDD mutantai kai kuriems pacientams gali paūminti hepatitą, diagnozuojamą visų pirma pagal ALT padidėjimą ir vėl atsiradusią HBV DNR (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių organizme yra HBV YMDD mutantų, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai kitą vaistinį preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu (žr. 5.1 skyrių).

##### *Paūmėjimai po gydymo nutraukimo*

Pacientams, kurie nutraukė hepatito B gydymą, pasireiškė staigus hepatito paūmėjimas, kuris buvo diagnozuotas pagal ALT aktyvumo padidėjimą serume ir vėl aptiktą HBV DNR. Kontroliuojamųjų III fazės tyrimų, turinčių ne aktyvaus gydymo stebėjimo fazę, duomenimis, ALT aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 3 kartus, palyginti su pradiniu rodmeniu) po gydymo lamivudino grupės pacientams buvo dažnesnis (21 %), palyginti su vartojusiais placebo (8 %). Vis dėlto fermentų aktyvumo padidėjimas kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu nustatytas tik mažai daliai pacientų ir ši dalis abiejose gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę 5.1 skyriuje). Dauguma ALT aktyvumo padidėjimo atvejų lamivudinu gydytiems pacientams buvo stebėti nuo 8 iki 12 savaitės po gydymo. Dauguma reiškinių išnyko savaime, bet kai kurie atvejai buvo mirtini. Zeffix vartojimą nutraukus, reikia periodiškai (pradžioje bent kas keturis mėnesius, vėliau – atsižvelgiant į kliniines indikacijas) tikrinti paciento klinikinę būklę ir vertinti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis serume (ALT aktyvumą ir bilirubino kiekį).

##### *Paūmėjimai pacientams, kuriems yra dekomensuota kepenų cirozė*

Pacientams, kuriems yra persodintos kepenys arba kurie serga dekomensuota kepenų ciroze, yra didesnė aktyvios virusų replikacijos rizika. Kadangi tokių pacientų kepenų funkcija yra ribinė,

nutraukus lamivudino vartojimą arba gydymo metu nustojus jam veikti, gali pasireikšti sunki, net mirtina kepenų dekomensacija. Reikia stebėti šių pacientų klinikinius, virusologinius ir serologinius parametrus, susijusius su hepatitu B, kepenų ir inkstų funkcijas bei priešvirusinį atsaką gydymo metu (ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį) ir, jei gydymas dėl bet kokios priežasties nutraukiamas, pacientą reikia stebėti ne trumpiau kaip 6 mėnesius po gydymo. Laboratoriniai rodmenys, kuriuos reikia stebėti (bent jau), yra: ALT aktyvumas serume, bilirubino, albumino, kraujo šlapalo azoto ir kreatinino koncentracijos bei virusologinė būklė (HBV antigenai ir antikūnai ir, jei įmanoma, HBV DNR koncentracijos serume). Pacientus, kuriems gydymo metu arba po gydymo atsirado kepenų funkcijos nepakankamumo požymių, reikia tirti dažniau nei įprastai.

Nepakanka duomenų, ar naudinga atnaujinti gydymą lamivudinu pacientams, kuriems pasireiškė hepatito atsinaujinimo po gydymo požymiai.

### Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie *in utero* (gimdoje) ir (arba) po gimimo buvo veikiami nukleozidų analogais. Svarbiausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta, yra: kraujo sutrikimai (anemija, neutropenija), metabolizmo sutrikimai (hiperlipazemija). Buvo pranešta apie kai kuriuos vėlai atsiradusius nervų sistemos sutrikimus (hipertoniją, traukulius, nenormalią elgseną). Nervų sistemos sutrikimai gali būti laikini ar ilgalaikiai. Reikia stebėti visų vaikų, kurie *in utero* (gimdoje) buvo veikiami nukleozidų ar nukleotidų analogais, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų duomenis bei pilnai iširti dėl galimo mitochondrijų funkcijos sutrikimo tais atvejais, kai atsiranda būdingų požymių ar simptomų.

### Vaikų populiacija

Lamivudinas buvo skiriamas lėtiniu kompensuotu hepatitu B sergantiems vaikams (2 metų ir vyresniems) ir paaugliams. Kadangi duomenų yra nepakankamai, tokio amžiaus pacientų grupei šiuo metu skirti lamivudiną nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

### Delta hepatitas arba hepatitas C

Pacientams, kurie papildomai yra užsikrėtę ir delta hepatitu arba hepatitu C, gydymo lamivudinu veiksmingumas nenustatytas, taigi tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

### Gydymas imunosupresantais

Mažai turima duomenų apie pacientus, gydomus lamivudinu, kurių organizme nėra HBeAg (*pre-core* mutantų) arba kuriems tuo pačiu metu taikoma imunosupresija, tarp jų ir gydomus priešvėžiniais chemoterapiniais vaistais. Tokius pacientus gydyti lamivudinu reikia atsargiai.

### Stebėjimas

Zeffix gydomus pacientus reikia reguliariai stebėti. ALT ir HBV DNR koncentracijas reikia stebėti kas 3 mėnesius, o pacientams, kurių organizme yra HBeAg, HBeAg reikia tirti kas 6 mėnesius.

### Kartu esanti ŽIV infekcija

Pacientams, užsikrėtusiems dar ir ŽIV, gydomiems arba numatomiems gydyti lamivudinu arba lamivudinu kartu su zidovudinu, reikia skirti tokią lamivudino dozę, kokia paprastai gydoma nuo ŽIV ligos (po 150 mg 2 kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais). ŽIV užsikrėtę pacientai, kuriems gydymas antiretrovirusiniais preparatais nėra būtinas, turi ŽIV mutacijos riziką, jeigu nuo lėtinio hepatito B yra gydomi tik lamivudinu.

### Hepatito B perdavimas

Informacijos apie tai, kad nėščios moterys, gydomos lamivudinu, gali perduoti vaisiui hepatito B virusą, yra mažai. Tokių motinų kūdikius nuo hepatito B reikia imunizuoti įprastiniu būdu.

Pacientui turėtų būti paaiškinta, kad nėra įrodyta, ar gydymas lamivudinu sumažina hepatito B viruso perdavimo riziką kitiems žmonėms, todėl turėtų būti imamasi atitinkamų atsargumo priemonių.

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Zeffix negalima vartoti kartu su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino, arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino (žr. 4.5 skyrių).

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais bei kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Sąveikos tikimybė metabolizmo fazės metu maža, nes yra ribotas veikliosios medžiagos metabolizmas, mažas jungimosi laipsnis su plazmos baltymais ir beveik visos nepakitusios veikliosios medžiagos išskyrimas per inkstus.

Daugiausiai lamivudino eliminuojama aktyvios organinių katijonų sekrecijos būdu. Turėtų būti atsižvelgiama į sąveikas su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais galimybę, ypač tais, kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra sekrecija į inkstų kanalėlius aktyvia organinių katijonų transporto sistema, pvz., trimetoprimu. Buvo parodyta, kad kiti medikamentai, kurie minėtu mechanizmu eliminuojami tik iš dalies (pvz., ranitidinas, cimetidinas), su lamivudinu nesąveikauja.

Mažai tikėtina, kad medžiagos, kurios iš organizmo išskiriamos daugiausiai aktyvios organinių anijonų sekrecijos arba glomerulinės filtracijos būdu, sukels kliniškai reikšmingą sąveiką su lamivudinu. Skiriant sudėtinį vaistą, kuriame yra 160 mg trimetoprimo ir 800 mg sulfametoksazolio, 40 % padidėja ekspozicija lamivudinui. Lamivudinas neveikia trimetoprimo ar sulfametoksazolio farmakokinetikos. Šių vaistų vartojant kartu, ligoniams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, lamivudino dozės keisti nereikia.

Vidutiniškai padidėjusi zidovudino  $C_{max}$  (28 %) koncentracija buvo nustatyta, vartojant jį kartu su lamivudinu, tačiau bendroji ekspozicija ( $AUC$ ) reikšmingai pakitusi nebuvo. Zidovudinas nedaro poveikio lamivudino farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Skiriant lamivudiną kartu su interferonu alfa, farmakokinetinės sąveikos tarp šių dviejų vaistinių preparatų nėra. Vartojant lamivudiną kartu su įprastiniais imunodepresantais (pvz., ciklosporinu A), kliniškai reikšmingos nepalankios sąveikos nepastebėta, tačiau formalių tokios sąveikos tyrimų neatlikta.

#### *Emtricitabinas*

Dėl panašumų Zeffix negalima vartoti kartu su kitais citidino analogais, pavyzdžiui, emtricitabinu. Be to, Zeffix negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kladribinas*

Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse *in vitro*, dėl to išskyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu. Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sorbitolis*

Išgėrus sorbitolio tirpalo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) kartu su vienkartinę 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo doze (paros dozė ŽIV užsikrėtusiems suaugusiesiems), suaugusiesiems pasireiškė nuo dozės priklausomas lamivudino ekspozicijos ( $AUC_{\infty}$ ) sumažėjimas atitinkamai 14%, 32% ir 36% ir lamivudino  $C_{max}$  sumažėjimas atitinkamai 28%, 52% ir 55%. Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Zeffix vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitų osmozės būdu veikiančių polialkoholių arba monosacharidinių alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio,

maltitolio). Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, reikia apsvaistyti galimybę dažniau tirti HBV viruso kopijų skaičių.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai atskleidė dažnesnę triušų, bet ne žiurkių embrionų ankstyvą žūtį (žr. 5.3 skyrių). Nustatyta, kad lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo laikotarpiu registre registruoti žmonių duomenys apie daugiau kaip 1 000 nėštumų baigčių po ekspozicijos nėščioms moterims pirmąjį nėštumo trimestrą ir daugiau kaip 1 000 baigčių po ekspozicijos nėščioms moterims antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrais, nerodo poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Mažiau kaip 1% šių moterų buvo gydytos nuo HBV, o dauguma buvo gydytos nuo ŽIV didesnėmis dozėmis ir kartu vartojo kitų vaistinių preparatų. Zeffix galima vartoti nėštumo metu, jeigu moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti.

Reikia numatyti, kad pacientėms, kurios buvo gydomos lamivudinu ir pastojo, nutraukus lamivudino vartojimą, hepatitas gali pasikartoti.

##### Žindymas

Remiantis daugiau kaip 200 nuo ŽIV gydytų motinų ir jų kūdikių porų duomenimis, lamivudino koncentracijos motinų, kurios gydytos nuo ŽIV, žindomų kūdikių serume buvo labai mažos (mažiau kaip 4 % koncentracijos, esančios motinos serume) ir palapsniui mažėjo iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomam kūdikiui paaugus iki 24 savaičių. Žindomas kūdikis iš viso nuryja labai mažą kiekį lamivudino, todėl ekspozicija kūdikio organizme greičiausiai būna mažesnė už antivirusinį poveikį sukeliančią. Motinos hepatitas B nėra kontraindikacija žindymui, jeigu naujagimiui gimimo metu buvo taikyta tinkama profilaktika nuo hepatito B, ir nėra duomenų, kad maža lamivudino koncentracija motinos piene sukeltų nepageidaujamas reakcijas žindomam kūdikiui. Todėl lamivudinu nuo hepatito B gydomos motinos (žindovės) apsvaščius kūdikį žindyti gali, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai. Jeigu nepaisant tinkamos profilaktikos motina užkrečia kūdikį HBV, žindymą reikia nutraukti, kad sumažėtų lamivudinui atsparių mutantų atsiradimo kūdikio organizme rizika.

##### Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neparodė poveikio patinų ir patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

##### Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie gimdoje ir (arba) po gimdymo buvo pažeisti nukleozidų analogų (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientus reikia perspėti, kad gydymo lamivudinu metu buvo pranešta apie bendrąjį negalavimą ir nuovargį. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir lamivudino nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą..

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Vartojant lamivudiną, nepageidaujamų reakcijų ir stebimų nenormalių laboratorinių tyrimų duomenų (išskyrus ALT ir kreatinfosfokinazės suaktyvėjimą, žr. toliau) dažnis buvo toks pat, kaip ir vartojant placebo. Dažniausiai minimos nepageidaujamos reakcijos buvo: negalavimas, nuovargis, kvėpavimo organų infekcijos, ryklės ir tonzilių diskomfortas, galvos skausmas, pilvo skausmas ar diskomfortas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnumą. Dažnis nurodytas tik tų nepageidaujamų reakcijų, kurių pasireiškimas, kaip manoma, galėjo būti bent kiek susijęs su lamivudino vartojimu. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorija dažniausiai nustatyta, remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 1 171 pacientas, kuriems buvo diagnozuotas lėtinis hepatitas B ir kurie vartojo 100 mg lamivudino dozę, duomenimis.

|   |   |
|---|---|
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>   |   |
| Dažnis nežinomas  | Trombocitopenija                                    |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>  |   |
| Labai reti  | Pieno rūgšties acidozė                              |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>   |   |
| Reti  | Angioneurozinė edema                                |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>  |   |
| Labai dažni   | ALT suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių)                  |
| Gydant lamivudinu ir po lamivudino vartojimo nutraukimo pasireiškė anksčiau pagal ALT suaktyvėjimą serume diagnozuoto hepatito paūmėjimas. Dauguma reiškinių išnyko savaime, vis dėlto labai reti atvejai buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių) |   |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>  |   |
| Dažni   | Išbėrimas, niežulys                                 |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>  |   |
| Dažni   | Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas                   |
| Dažni   | Raumenų sutrikimai, įskaitant mialgiją ir mėšlungį* |
| Dažnis nežinomas  | Rabdomiolizė  |

\* III fazės tyrimų metu dažnis lamivudino grupėje buvo ne didesnis kaip placebo grupėje.

### Vaikų populiacija

Remiantis ribotais duomenimis apie vaikų populiacijos pacientus nuo 2 iki 17 metų, naujų saugumo problemų, palyginti su suaugusiais, nepastebėta.

### Kitos ypatingos populiacijos

Gauti pranešimai apie ŽIV užsikrėtusiems ligoniams pasireiškusių pankreatitą bei periferinę neuropatiją arba paresteziją. Lamivudinu gydomiems lėtinio hepatito B sergantiems pacientams tokio poveikio dažnis buvo toks pat, kaip vartojantiems placebo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.



## 4.9 Perdozavimas

Ūmaus toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė, kad labai didelės lamivudino dozės gyvūnų organams toksinio poveikio nesukėlė. Pakankamai duomenų apie ūminio perdozavimo pasekmes, žmonėms išgėrus šio vaistinio preparato, nėra. Mirties atvejų nebuvo, visi pasveiko. Specifinių perdozavimo simptomų ir požymių nepastebėta.

Perdozavimo atveju pacientas turėtų būti stebimas, prireikus taikomas įprastinis palaikomasis gydymas. Kadangi lamivudiną iš organizmo galima pašalinti dialize, zidovudino perdozavimo gydymui galėtų būti panaudota dializė, nors tokie tyrimai nebuvo atliekami.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF05

Lamivudinas yra antivirusinis preparatas, aktyvus prieš hepatito B virusus visuose tiriamuose ląstelių kamienuose ir eksperimentiniu būdu užkrėstuose gyvūnuose.

Lamivudinas yra metabolizuojamas ir virusais užkrėstuose, ir neužkrėstuose ląstelėse iki trifosfato (TF) darinio, kuris yra aktyvi pirminio junginio forma. *In vitro* tyrimų metu trifosfato pusinės eliminacijos periodas kepenų ląstelėse yra 17-19 val. Lamivudino TF veikia kaip HBV virusų polimerazės substratas.

Tolesnis virusinės DNR formavimas yra blokuojamas, kai į jos grandinę ir po to sekantį DNR grandinės užbaigimą įjungiamas lamivudinas-TF.

Lamivudinas-TF normalios ląstelės deoksinukleotido metabolizmo netrikdo. Žinduolių DNR alfa ir beta polimerazes jis slopina silpnai, be to, lamivudinas-TF DNR kiekį ląstelėse keičia nedaug.

Bandiniuose, kuriuose buvo tiriamas lamivudino poveikis mitochondrijų struktūrai, DNR kiekiui bei funkcijai, pastebimų toksinių reiškinių nebuvo. Jo galimybė mažinti DNR kiekį mitochondrijose yra nedidelė, jis nėra negrįžtamai įjungiamas į mitochondrijų DNR ir neveikia kaip mitochondrijų DNR gama polimerazės inhibitorius.

### Klinikinė patirtis

*Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių kepenų liga yra kompensuota ir organizme yra HBeAg*  
Kontroliniuose klinikiniuose tyrimuose vienerių metų gydymas lamivudinu reikšmingai slopino HBV DNR replikaciją [34-57 % pacientų HBV DNR koncentracija buvo žemesnė, nei nustatoma mėginiais (Abbott Genostics hibridizacijos mėginys (LLOD < 1,6 pg/ml)), sunormalino ALT kiekį (40-72 % pacientų), sukėlė HBeAg serokonversiją (išnyko HBeAg ir atsirado HBeAk, išnykus HBV DNR (nustatyta įprastu mėginiu) 16-18 % pacientų), pagerino histologinių tyrimų duomenis (38-52 % pacientų ≥ 2 balais sumažėjo Knodell histologinio aktyvumo indeksas [HAI]), sulėtino fibrozės progresavimą (3-17 % pacientų). Be to, vaistas sulėtino cirozės progresavimą.

Pacientai, kuriems HBeAg serokonversija neįvyko per pradinį vienerių metų trukmės kontrolinius tyrimus, toliau dar 2 metus buvo gydomi lamivudinu, tiltinė fibrozė sumažėjo. Kepenų uždegimas susilpnėjo 41 iš 82 (50 %) pacientų, kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, ir 40 iš 56 (71 %) pacientų, kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų. Tiltinė fibrozė sumažėjo 19 iš 30 (63 %) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų, ir 22 iš 44 (50 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų. Kepenų uždegimas sustiprėjo, lyginant su buvusiu prieš gydymą, 5 % (3/56) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų ir 13 % (11/82) pacientų, kurių organizme buvo

YMDD mutantų. Cirozė progresavo 4 iš 68 (6 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų, o pacientams, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų, cirozė neprogresavo.

Pratęsto gydymo tyrime (NUCB3018), kuriame dalyvavo pacientai iš Azijos, HBeAg serokonversijos dažnis penktųjų gydymo metų pabaigoje buvo 48 % (28/58), o ALT normalizacijos dažnis – 47 % (15/32). Serokonversija dažniau įvyko pacientams, kurių padidėjęs ALT kiekis: 77 % (20/26) pacientų, kurių ALT kiekis prieš gydymą buvo > 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Penktųjų tyrimo metų pabaigoje visiems pacientams HBV DNR kiekis, lyginant su buvusiu prieš gydymą, sumažėjo arba tapo nenustatomas.

Kiti tyrimo rezultatai pagal YMDD mutantų būseną yra susumuoti 2 lentelėje.

**2 lentelė. 5 metų efektyvumo rezultatai pagal YMDD būklę („Asian“ tyrimas) NUCB3018**

| <b>HBV YMDD mutantai</b>                     | <b>Tiriamųjų % (skaičius)</b> |                              |
|--|-------------------------------|------------------------------|
|  | <b>YMDD yra<sup>1</sup></b>   | <b>YMDD nėra<sup>1</sup></b> |
| <b><u>HBeAg serokonversija</u></b>           |                               |                              |
| Visi tiriamieji                              | 38 (15/40)                    | 72 (13/18)                   |
| Tiriamieji, kurių ALT ≤ 1 x VNR <sup>2</sup> | 9 (1/11)                      | 33 (2/6)                     |
| Tiriamieji, kurių ALT > 2 x VNR              | 60 (9/15)                     | 100 (11/11)                  |
| <b><u>Nenustatoma HBV DNR</u></b>            |                               |                              |
| - tyrimo pradžioje <sup>3</sup>              | 5 (2/40)                      | 6 (1/18)                     |
| - 260 savaitę <sup>4</sup> neigiamas         | 8 (2/25)                      | 0                            |
| teigiamas < nei tyrimo pradžioje             | 92 (23/25)                    | 100 (4/4)                    |
| teigiamas > nei tyrimo pradžioje             | 0                             | 0                            |
| <b><u>ALT normalizacija</u></b>              |                               |                              |
| - tyrimo pradžioje                           |                               |                              |
| ALT normalus                                 | 28 (11/40)                    | 33 (6/18)                    |
| ALT padidėjęs                                | 73 (29/40)                    | 67 (12/18)                   |
| - 260 savaitę                                |                               |                              |
| ALT normalus                                 | 46 (13/28)                    | 50 (2/4)                     |
| Padidėjęs < nei tyrimo pradžioje             | 21 (6/28)                     | 0                            |
| Padidėjęs > nei tyrimo pradžioje             | 32 (9/28)                     | 50 (2/4)                     |

1. HBV YMDD mutantų turintiems priskirti pacientai, kuriems per 5 metus bet kurio kasmetinio patikrinimo metu nustatyta ≥ 5 % HBV YMDD mutantų. YMDD mutantų neturinčiųjų kategorijai priskirti tie pacientai, kuriems per 5 metus visų kasmetinių tikrinimų metu nustatyta > 95 % nepakitusių virusų.
2. Viršutinė normos riba.
3. Abbott Genostics hibridizacijos mėginys (LLOD < 1,6 pg/ml).
4. Chiron Quantiplex mėginys (LLOD 0,7 Meq/ml).

Taip pat gauti ir histologiniai palyginamieji duomenys pagal YMDD mutantų buvimą, tačiau jie surinkti tik per trijų metų laikotarpį. 18 pacientų iš 39 (46 %), kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 9 iš 39 (23 %) – aktyvumas sustiprėjo. 20

pacientų iš 27 (74 %), kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 2 iš 27 (7 %) – sustiprėjo.

Po to, kai įvyksta HBeAg serokonversija, serologinis poveikis ir klinikinė remisija nutraukus gydymą lamivudinu paprastai būna ilgalaikės. Tačiau ir po serokonversijos gali atsirasti recidyvas. Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad pacientų, kuriems anksčiau įvyko serokonversija ir kurie nutraukė gydymą lamivudinu, vėliau 39 % įvyko virusologinis atkrytis. Todėl įvykus HBeAg serokonversijai, pacientai turėtų būti nuolat stebimi, ar išlieka serologinis ir klinikinis poveikis. Pacientams, kuriems neišlieka ilgalaikis serologinis poveikis, reikia apsvarstyti galimybę pakartotinai skirti gydymą lamivudinu arba alternatyviu antivirusiniu preparatu, kad būtų atnaujinta HBV klinikinė kontrolė.

Pacientų, kurie 16 savaičių buvo tiriami nutraukus vienerių metų gydymą, lamivudinu gydytiesiems ALT pakilimas buvo dažnesnis negu vartojusiesiems placebo. Pacientų, nutraukusių lamivudino vartojimą 52 savaitę ir tame pat tyrime gavusių placebo viso gydymo kurso metu, ALT pakilimo po gydymo palyginimas tarp 52 ir 68 savaitės nurodytas 3 lentelėje. Po gydymo nedaugeliui pacientų padidėjo ALT ir bilirubino kiekis. Tokių pacientų procentinė dalis buvo panaši ir lamivudino, ir placebo grupėje.

### 3 lentelė. ALT pakilimas po gydymo dviejose placebo kontroliuojamose suaugusiųjų studijose

| Anomalios reikšmės  | Pacientų, kurių ALT pakilo, skaičius/stebėtų pacientų skaičius* |               |
|---|---|---------------|
|   | Lamivudinas   | Placebas      |
| ALT $\geq 2$ x už normą   | 37/137 (27 %)   | 22/116 (19 %) |
| ALT $\geq 3$ x už normą †   | 29/137 (21 %)   | 9/116 (8 %)   |
| ALT $\geq 2$ x už normą, absoliuti ALT reikšmė $> 500$ TV/l               | 21/137 (15 %)   | 8/116 (7 %)   |
| ALT $\geq 2$ x už normą, bilirubino $> \text{VNR}$ ir $\geq 2$ x už normą | 1/137 (0,7 %)   | 1/116 (0,9 %) |

\* Kiekvienas pacientas gali būti priskirtas prie vienos arba kelių grupių

† Pagal modifikuotus PSO kriterijus prilygintinas 3 toksiškumo laipsniui

VNR = viršutinė normos riba

#### *Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių organizme nėra HbeAg*

Pradiniai duomenys rodo, kad LHB sergančių pacientų, kurių organizme nėra HBeAg, gydymo lamivudinu efektyvumas yra panašus, kaip ir gydant pacientus, kurių organizme yra HBeAg: po vieno gydymo metų 71 % pacientų HBV DNR sumažėjo žemiau mėginio nustatomos ribos, 67 % pacientų normalizavosi ALT ir 38 % pacientų sumažėjo HAI balai. Nutraukus gydymą lamivudinu, daugumai pacientų (70 %) vėl prasidėjo virusų replikacija. Duomenys gauti iš pratęsto gydymo tyrimo, kuriame HBeAg neturintys pacientai buvo gydomi lamivudinu (NUCAB3017). Šiame tyrime po dviejų gydymo metų 30 pacientų iš 69 (43 %) normalizavosi ALT, 32 pacientams iš 68 (47 %) tapo nebenustatomu HBV DNR ir 18 pacientų iš 49 (37 %) sumažėjo nekrozinis uždegiminis aktyvumas. 14 pacientų iš 22 (64 %), kuriems nenustatyta HBV YMDD mutantų, sumažėjo nekrozinis uždegiminis aktyvumas, o 1 paciento iš 22 (5 %) būklė, lyginant su buvusiu prieš gydymą, pablogėjo. 4 pacientams iš 26 (15 %), kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 8 iš 26 (31 %) – sustiprėjo. Nei vienam pacientui abiejose grupėse neišsivystė cirozė.

#### *HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis ir įtaka gydomajam poveikiui*

Po vienerių metų monoterapijos lamivudinu maždaug 24 % pacientų atsiranda HBV YMDD mutantų. Po 5 gydymo metų jų padaugėja iki 69 %. HBV YMDD mutantų atsiradimas kai kuriems pacientams siejasi su susilpnėjusiu gydomuoju poveikiu. Tai rodo padidėjęs HBV DNR ir ALT kiekis, lyginant su anksčiau buvusiu, progresuojantys hepatito simptomai ir požymiai ir (arba) blogėjantys nekrozinio uždegiminio aktyvumo rodikliai. Atsižvelgiant į HBV YMDD mutantų atsiradimo riziką, palaikomoji monoterapija lamivudinu netinka pacientams, kurių serume yra išmatuojamos HBV DNR koncentracijos 24-ąją gydymo savaitę ar vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo (NUC20904) metu HBV YMDD mutantų sukeltu LHB sergantiems pacientams, kurių kepenų liga kompensuota ir sumažėjęs lamivudino virusologinis bei biocheminis poveikis (n = 95), greta gydymo lamivudinu po 100 mg 52 savaites, papildomai buvo skirta adefoviro dipivoksilio po 10 mg 1 kartą per parą. Gydant dviem vaistais, HBV DNR vidutiniškai sumažėjo 4,6  $\log_{10}$  kopijų/ml, o gydant vien tik lamivudinu, HBV DNR vidutiniškai padidėjo 0,3  $\log_{10}$  kopijų/ml. ALT kiekis normalizavosi 31 % (14/45) pacientų, gavusių kombinuotą gydymą ir tik 6 % (3/47), gydytų vien tik lamivudinu. Virusai buvo ir toliau slopinami (stebėjimo tyrimas NUC20917), antraisiais gydymo metais iki 104 savaičių taikant gydymą keliais vaistiniais preparatais pacientams, kurių virusologinis ir biocheminis atsakas pagerėjo.

Retrospektyviojo tyrimo, kuriuo siekta išsiaiškinti veiksnius, susijusius su HBV DNR pokyčiais, duomenimis, 159 azijiečiai, kurių organizme yra HBeAg, buvo gydyti lamivudinu ir stebėti vidutiniškai beveik 30 mėnesių. Pacientams, kurių organizme 6-tą lamivudino vartojimo mėnesį (po 24 savaičių) HBV DNR koncentracijos buvo didesnės kaip 200 kopijų/ml, buvo 60 % tikimybė, kad atsiras YMDD mutantų, palyginti su 8 % pacientų, kurių HBV DNR koncentracijos 24-tą lamivudino vartojimo savaitę buvo mažesnės kaip 200 kopijų/ml. YMDD mutantų atsiradimo rizika buvo 63 % palyginti su 13 % 1 000 kopijų/ml ribine verte (NUCB3009 ir NUCB3018).

#### *Patirtis su pacientais, sergančiais dekompensuota kepenų liga*

Placebu kontroliuojami tyrimai su pacientais, kuriems yra kepenų dekompensacija, buvo nepriimtini ir nebuvo atliekami. Nektontroliuojamų tyrimų metu buvo parodyta, kad prieš transplantaciją arba jos metu vartojamas lamivudinas veiksmingai slopino HBV DNR, normalizavo ALT. Tęsiant gydymą lamivudinu po transplantacijos, sumažėjo transplantanto užkrėtimas HBV, daugiau sumažėjo HBsAg ir 76-100 % padidėjo vienerių metų išgyvenimo rodiklis.

Kaip ir tikėtasi, dėl kartu pasireiškiančios imunosupresijos HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis po 52 gydymo savaičių buvo didesnis (36-64 %) tiems, kuriems buvo persodintos kepenys nei imunokompetentiškiems LHB sergantiems pacientams (14-32 %).

Keturiasdešimt pacientų (kurių organizme buvo arba nebuvo HBeAg), sergančių dekompensuota kepenų liga arba po kepenų transplantacijos pasikartojusiu HBV, kuriems nustatyta YMDD mutantų, buvo priimta į atvirą tyrimo NUC20904 fazę. Kartu su 100 mg lamivudino papildomai buvo skirta vartoti po 10 mg adefoviro dipovoksilio vieną kartą per parą 52 savaites ir HBV DNR koncentracija sumažėjo vidutiniškai 4,6  $\log_{10}$  kopijų/ml. Po vienerių gydymo metų pagerėjo ir kepenų funkcija. Tokios apimties virusų slopinimas buvo palaikomas (stebėjimo tyrimas NUC20917) ir antraisiais gydymo metais taikant gydymą keliais vaistiniais preparatais iki 104 savaitės, daugumai pacientų pagerėjo kepenų funkcijos rodmenys ir toliau buvo stebima klinikinė nauda.

#### *Patirtis su pacientais, sergančiais išplitusia kepenų fibroze arba ciroze*

Placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 651 pacientas, sergantis kliniškai kompensuotu lėtiniu B hepatitu ir histologiškai patvirtinta fibroze arba ciroze, nustatyta, kad gydymas lamivudinu (vidutinė trukmė 32 mėnesiai) žymiai sumažino bendrą ligos progresavimo dažnį (34/436, 7,8 % gydant lamivudinu ir 38/215, 17,7 % skiriant placebą, p=0,001). Tai rodo pacientų, kuriems yra padidėję Child-Pugh skalės balai (15/436, 3,4 % lyginant su 19/215, 8,8 %, p = 0,023) arba vystosi hepatoceliulinė karcinoma (17/436, 3,9 % lyginant su 16/215, 7,4 %, p = 0,047) žymus santykio sumažėjimas. Lamivudinu gydomiems asmenims, kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų DNR, nustatytas didesnis bendras ligos progresavimas nei tiems, kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų (23/209, 11 % ir 11/221, 5 %, atitinkamai). Tačiau asmenis, kurių organizme buvo YMDD, gydant lamivudinu, liga progresavo lėčiau nei skiriant placebą (23/209, 11 %, palyginti su 38/214, 18 %). Tyrimo metu patvirtinta HBeAg serokonversija pasiekta 47 % (118/252) lamivudinu gydytų asmenų, o 93 % (320/345) lamivudino gavusių asmenų HBV DNR tapo nebenustatoma (VERSANT [versija 1], bDNR mėginys, LLOD < 0,7 MEq/ml).

#### *Patirtis su vaikais ir paaugliais*

Placebu kontroliuojamame tyrime lamivudinas buvo skiriamas 286 kompensuotu LHB sergantiems 2-17 metų vaikams ir paaugliams. Šią grupę daugiausiai sudarė vaikai, sergantys lengvu hepatitu B.

2-11 metų vaikai vartojo po 3 mg/kg kūno svorio (ne daugiau kaip 100 mg) lamivudino kartą per parą, 12 metų ir vyresni paaugliai vartojo 100 mg paros dozę. Tokios dozės reikalingumą reikia pagrįsti papildomai. HBeAg serokonversijos (HBeAg ir HBV DNR išnykimo bei HBeAb atsiradimo) dažnis placebo ir lamivudiną vartojusiųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: po vienerių gydymo metų serokonversija pasireiškė atitinkamai 13 %, t. y. 12 iš 95 gavusių placebo, ir 22 %, t. y. 42 iš 191 gydytų lamivudinu ( $p = 0,057$ ). HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis buvo panašus kaip ir suaugusiems: 52 gydymo savaitę atsirado 19 % tiriamųjų ir iki 45 % pacientų, kurie medikamentu nepertraukiamai buvo gydyti 24 mėnesių.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Išgertas lamivudinas virškinimo trakte rezorbuojamas gerai, geriant jo biologinis prieinamumas suaugusiems yra 80-85 %, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) atsiranda vidutiniškai po valandos ( $t_{max}$ ). Vartojant terapinę dozę, t.y. po 100 mg kartą per parą,  $C_{max}$  būna maždaug 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , mažiausia koncentracija tarp skiriamų dozių – 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Lamivudino vartojant valgio metu,  $t_{max}$  uždelsiama ir  $C_{max}$  būna mažesnė (sumažėja iki 47 %), tačiau lamivudino rezorbcijos apimčiai (pagal plotą po laiko ir koncentracijos kreivę –  $AUC$ ) įtakos tai nedaro. Taigi lamivudiną galima gerti ir valgio metu, ir nevalgius.

### Pasiskirstymas

Į veną injekuoto preparato vidutinis pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg. Terapinių dozių diapazone lamivudino farmakokinetika yra linijinė, su kraujo plazmos baltymais jungiasi mažai.

Turimi riboti tyrimų duomenys rodo, jog lamivudino prasiskverbia į centrinę nervų sistemą ir patenka į smegenų skystį. Išgėrus lamivudino, po 2-4 val. jo koncentracijų santykis smegenų skystis/kraujo serumas buvo maždaug 0,12.

### Biotransformacija

Iš organizmo lamivudinas išsiskiria daugiausiai per inkstus ekskrecijos būdu nepakitęs. Lamivudino metabolinės sąveikos su kitais vaistais tikimybė yra maža, nes jo nedaug metabolizuojama kepenyse (5-10 %) ir mažai sujungiama su plazmos baltymais.

### Eliminacija

Vidutinis sisteminis lamivudino klirensas yra maždaug 0,3 l/val./kg, pusinės eliminacijos periodas – nuo 5 iki 7 val. Daugiausiai išsiskiria nepakitusio lamivudino su šlapimu glomerulinės filtracijos ir aktyvios sekrecijos (organinių katijonų transporto sistema) būdu. Renaliniam klirensui tenka apie 70 % lamivudino eliminacijos.

### Ypatingos populiacijos

Tyrimai pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, rodo, jog tai daro įtaką lamivudino eliminacijai. Dozę reikia mažinti, jeigu kreatinino klirensas yra  $< 50 \text{ ml/min}$ . (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos pablogėjimas lamivudino farmakokinetikai įtakos nedaro. Turimi riboti ligonių, kuriems persodintos kepenys, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos pablogėjimas nedaro reikšmingos įtakos lamivudino farmakokinetikai, nebent dar būtų sutrikusi inkstų funkcija.

Tyrimai, atlikti su senyvais žmonėmis, kelia prielaidą, kad normaliai senstant ir inkstų veiklai silpstant, tai nedaro kliniškai reikšmingos įtakos lamivudino ekspozicijai, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas yra  $< 50 \text{ ml/min}$ . (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lamivudino toksiškumo tyrimai gyvūnams didelėmis dozėmis parodė, kad tai nesukelia didelio toksinio poveikio organams. Nuo vartotų didžiausių dozių nedideliu laipsniu pakito kepenų ir inkstų funkciniai rodikliai, kartu retkarčiais sumažėdavo gyvūnų kepenų svoris. Nustatyta, kad daugiausiai tikėtinas, turintis klinikinės reikšmės, yra eritrocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Klinikinių tyrimų metu šie reiškiniai nebuvo dažni.

Lamivudinas nebuvo mutageniškas tyrimuose su bakterijomis, tačiau, kaip ir daugelis kitų nukleozidų analogų, *in vitro* atliekamuose citogenetiniuose tyrimuose ir tyrimuose su pelių limfoma parodė šį poveikį. Lamivudinas nebuvo genotoksiškas *in vivo* vartojant tokias dozes, nuo kurių koncentracija kraujo plazmoje tampa maždaug 60-70 kartų didesnė už klinikines terapines koncentracijas. Kadangi tyrimų *in vitro* metu pastebėtas mutageninis lamivudino poveikis tyrimais *in vivo* nepatvirtintas, galima daryti išvadą, kad jis nesukels genotoksinio pavojaus gydomiems pacientams.

Tyrimų su gyvūnais metu nestebėtas teratogeniškas ar koks nors poveikis moterų bei vyrų vaisingumui. Lamivudinas, skiriamas trušiams dozėmis, kurios gali būti prilyginamos skiriamoms žmonėms, letališkai veikia embrioną ankstyvuju nėštumo periodu, tačiau skiriamas žiurkėms net ir labai didelėmis dozėmis, minėtu poveikiu nepasižymi.

Ilgalaikiai lamivudino kancerogeniškumo su žiurkėmis ir pelėmis tyrimai neparodė jo kancerogeninio potencialo.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tablečių šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas

#### Tablečių plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 400

Polisorbatas 80

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutė, kurioje yra 28 arba 84 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į dvigubos folijos lizdines plokšteles, dengtas polivinilchloridu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/99/114/001

EU/1/99/114/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1999 m. liepos mėn. 29 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio mėn. 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeffix 5 mg/ml geriamasis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 5 mg lamivudino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Sacharozė 20 % (masė/tūryje) (4 g/20 ml)  
Metilo parahidroksibenzoatas (E218) 1,5 mg/ml  
Propilo parahidroksibenzoato (E216) 0,18 mg/ml

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas, žemuogių ir bananų aromato.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zeffix gydomas lėtinis suaugusių žmonių hepatitas B:

- kompensuota kepenų liga, kai įrodyta virusų replikacija, nuolat padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas kraujo serume ir histologiniu tyrimu patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė. Gydomą lamivudinu galima pradėti tik tada, kai nėra kitokių antivirusinių vaistinių preparatų, kurių genetinis barjeras atsparumo atsiradimui yra didesnis, arba tokie vaistiniai preparatai yra netinkami (žr. 5.1 skyrių);
- dekompensuota kepenų liga, vartojant kartu su kitu vaistiniu preparatu, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Zeffix turi pradėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito B gydymo patirties.

Dozavimas

*Suaugusiems*

Rekomenduojama Zeffix dozė yra 100 mg kartą per parą.

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, lamivudiną reikia vartoti kartu su kitu vaistiniu preparatu, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu, kad būtų mažesnė atsparumo atsiradimo rizika ir virusai būtų greitai slopinami.

*Gydymo trukmė*

Optimali gydymo trukmė nežinoma.



- Lėtiniu hepatitu B (LHB) sergančius pacientus, kurių organizme yra HBeAg, nesergančius ciroze, reikia gydyti mažiausiai 6-12 mėnesius po to, kai HBeAg serokonversija (t. y. tol, kol išnyks HbeAg bei HBV DNR ir atsiras HBeAk) yra patvirtinta, kad sumažėtų virusologinio atkryčio rizika, arba kol patvirtinama HBsAg serokonversija arba gydymo neveiksmingumas (žr. 4.4 skyrių). Baigus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą serume ir HBV DNR koncentraciją, kad būtų galima išsiaiškinti bet kokią vėlyvą virusologinį atkrytį.
- LHB sergančius pacientus, kurių organizme nėra HBeAg (*pre-core* mutantų), nesergančius ciroze, reikia gydyti bent iki tol, kol patvirtinama HBs serokonversija arba gydymo neveiksmingumas. Ilgalaikio gydymo atveju rekomenduojama reguliariai iš naujo įvertinti paciento būklę ir patvirtinti, kad pasirinkto gydymo tolimesnis taikymas vis dar tinkamas pacientui.
- Dekompensuota kepenų liga ar ciroze sergantiems ligoniams ir kepenų transplantanto recipientams gydymo nutraukti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Nutraukus lamivudino vartojimą, pacientas turėtų būti periodiškai tiriamas, kad būtų galima nustatyti, ar neatsirado hepatito atsinaujinimo požymių (žr. 4.4 skyrių).

#### *Klinikinis atsparumas*

Ir tiems LHB sergantiems pacientams, kurių organizme yra HBeAg, ir tiems, kurių organizme nėra HBeAg, gali atsirasti HBV YMDD (tirozino-metionino-aspartato-aspartato) mutantų ir susilpnėti atsakas į gydymą lamivudinu. Tai rodo HBV DNR ir ALT padaugėjimas, palyginti su anksčiau gydymo metu nustatytais kiekiais. Kad sumažėtų atsparumo atsiradimo rizika pacientams, kuriems taikoma monoterapija lamivudinu, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai vartoti kitą vaistinių preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu, jeigu 24-tą gydymo savaitę ar vėliau išlieka išmatuojama HBV DNR koncentracija serume (žr. 5.1 skyrių).

Gydant pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę ŽIV ir šiuo metu yra gydomi arba planuojamas jų gydymas lamivudinu ar lamivudino deriniu su zidovudinu, reikia išlaikyti ŽIV infekcijai gydyti paskirtą lamivudino dozę (paprastai 150 mg du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais).

#### Specialių grupių pacientai

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, lamivudino koncentracija serume (plotas po laiko ir koncentracijos kreivė *AUC*) būna didesnė, nes sumažėja inkstų klirensas. Todėl pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., vaistinio preparato dozę reikia sumažinti. Jeigu reikalinga Zeffix dozė yra mažesnė negu 100 mg, reikia vartoti geriamąjį tirpalą (žr. toliau esančią 1 lentelę).

1 lentelė. Zeffix dozavimas pacientams, kurių inkstų klirensas yra sumažėjęs

| <b>Kreatinino klirensas<br/>ml/min.</b> | <b>Pirmoji Zeffix geriamojo<br/>tirpalo dozė *</b> | <b>Palaikomoji dozė<br/>(viena kartą per parą)</b> |
|---|--|--|
| <b>30 - &lt; 50</b>                     | 20 ml (100 mg)                                     | 10 ml (50 mg)                                      |
| <b>15 - &lt; 30</b>                     | 20 ml (100 mg)                                     | 5 ml (25 mg)                                       |
| <b>5 - &lt; 15</b>                      | 7 ml (35 mg)                                       | 3 ml (15 mg)                                       |
| <b>&lt; 5</b>                           | 7 ml (35 mg)                                       | 2 ml (10 mg)                                       |

\* Viename Zeffix geriamojo tirpalo mililitre yra 5 mg lamivudino.

Turimi duomenys rodo, jog pacientams, kuriems hemodializė atliekama su pertraukomis (2-3 kartus per savaitę 4 valandų arba trumpesnė hemodializė), pradinės dozės, nustatytos atsižvelgiant į kreatinino klirensą, keisti nereikia.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant ir kepenų persodinimo laukiančiuosius, kuriems yra galutinė kepenų ligos stadija, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos sutrikimas didesnės įtakos lamivudino farmakokinetikai nedaro. Remiantis šiais duomenimis, pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia, išskyrus tuos, kuriems kartu yra sutrikusi inkstų funkcija.

#### *Senyvi pacientai*

Senyvų pacientų duomenimis, normalus senėjimas, lydimas inkstų funkcijos silpnėjimo, kliniškai reikšmingo poveikio lamivudino ekspozicijai nedarė, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min.

#### *Vaikų populiacija*

Zeffix saugumas ir veiksmingumas kūdikiams, vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.4 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zeffix galima gerti valgant arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Hepatito paūmėjimai

##### *Paūmėjimai gydymo metu*

Gana dažnai pasireiškė savaiminiai lėtinio hepatito B paūmėjimai, kuriems yra būdingas trumpalaikis ALT suaktyvėjimas serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume mažėjant HBV DNR, gali suaktyvėti ALT. Pacientų, sergančių kompensuota kepenų liga, organizme toks ALT suaktyvėjimas serume paprastai pasireiškė ne kartu su bilirubino koncentracijos serume padidėjimu ar kepenų dekomensacijos požymiais.

Ilgalaikio gydymo metu buvo nustatyti HBV virusų porūšiai (HBV YMDD mutantai), kuriems būdingas sumažėjęs jautrumas lamivudinui. Atsiradę HBV YMDD mutantai kai kuriems pacientams gali paūminti hepatitą, diagnozuojamą visų pirma pagal ALT padidėjimą ir vėl atsiradusią HBV DNR (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių organizme yra HBV YMDD mutantų, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, reikia apsvarstyti galimybę jį pakeisti kitu vaistiniu preparatu arba kartu paskirti papildomai vartoti kitą vaistinį preparatą, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu (žr. 5.1 skyrių).

##### *Paūmėjimai po gydymo nutraukimo*

Pacientams, kurie nutraukė hepatito B gydymą, pasireiškė staigus hepatito paūmėjimas, kuris buvo diagnozuotas pagal ALT aktyvumo padidėjimą serume ir vėl aptiktą HBV DNR. Kontroluojamųjų III fazės tyrimų, turinčių ne aktyvaus gydymo stebėjimo fazę, duomenimis, ALT aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 3 kartus, palyginti su pradiniu rodmeniu) po gydymo lamivudino grupės pacientams buvo dažnesnis (21 %), palyginti su vartojusiais placebo (8 %). Vis dėlto fermentų aktyvumo padidėjimas kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu nustatytas tik mažai daliai pacientų ir ši dalis abiejose gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę 5.1 skyriuje). Dauguma ALT aktyvumo padidėjimo atvejų lamivudinu gydytiems pacientams buvo stebėti nuo 8 iki 12 savaitės po gydymo.

Dauguma reiškinių išnyko savaime, bet kai kurie atvejai buvo mirtini. Zeffix vartojimą nutraukus, reikia periodiškai (pradžioje bent kas keturis mėnesius, vėliau – atsižvelgiant į klinikinės indikacijas) tikrinti paciento klinikinę būklę ir vertinti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis serume (ALT aktyvumą ir bilirubino kiekį).

#### *Paūmėjimai pacientams, kuriems yra dekompenzuota kepenų cirozė*

Pacientams, kuriems yra persodintos kepenys arba kurie serga dekompenzuota kepenų ciroze, yra didesnė aktyvios virusų replikacijos rizika. Kadangi tokių pacientų kepenų funkcija yra ribinė, nutraukus lamivudino vartojimą arba gydymo metu nustojus jam veikti, gali pasireikšti sunki, net mirtina kepenų dekompensacija. Reikia stebėti šių pacientų klinikoje, virusologinius ir serologinius parametrus, susijusius su hepatitu B, kepenų ir inkstų funkcijas bei priešvirusinį atsaką gydymo metu (ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį) ir, jei gydymas dėl bet kokios priežasties nutraukiamas, pacientą reikia stebėti ne trumpiau kaip 6 mėnesius po gydymo. Laboratoriniai rodmenys, kuriuos reikia stebėti (bent jau), yra: ALT aktyvumas serume, bilirubino, albumino, kraujo šlapalo azoto ir kreatinino koncentracijos bei virusologinė būklė (HBV antigenai ir antikūnai ir, jei įmanoma, HBV DNR koncentracijos serume). Pacientus, kuriems gydymo metu arba po gydymo atsirado kepenų funkcijos nepakankamumo požymių, reikia tirti dažniau nei įprastai.

Nepakanka duomenų, ar naudinga atnaujinti gydymą lamivudinu pacientams, kuriems pasireiškė hepatito atsinaujinimo po gydymo požymiai.

#### Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie *in utero* (gimdoje) ir (arba) po gimimo buvo veikiami nukleozidų analogais. Svarbiausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta, yra: kraujo sutrikimai (anemija, neutropenija), metabolizmo sutrikimai (hiperlipazemija). Buvo pranešta apie kai kuriuos vėlai atsiradusius nervų sistemos sutrikimus (hipertoniją, traukulius, nenormalią elgseną). Nervų sistemos sutrikimai gali būti laikini ar ilgalaikiai. Reikia stebėti visų vaikų, kurie *in utero* (gimdoje) buvo veikiami nukleozidų ar nukleotidų analogais, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų duomenis bei pilnai ištirti dėl galimo mitochondrijų funkcijos sutrikimo tais atvejais, kai atsiranda būdingų požymių ar simptomų.

#### Vaikų populiacija

Lamivudinas buvo skiriamas lėtiniu kompensuotu hepatitu B sergantiems vaikams (2 metų ir vyresniems) ir paaugliams. Kadangi duomenų yra nepakankamai, tokio amžiaus pacientų grupei šiuo metu skirti lamivudiną nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

#### Delta hepatitas arba hepatitas C

Pacientams, kurie papildomai yra užsikrėtę ir delta hepatitu arba hepatitu C, gydymo lamivudinu veiksmingumas nenustatytas, taigi tokius pacientus reikia gydyti atsargiai.

#### Gydymas imunosupresantais

Mažai turima duomenų apie pacientus, gydomus lamivudinu, kurių organizme nėra HBeAg (*pre-core* mutantų) arba kuriems tuo pačiu metu taikoma imunosupresija, tarp jų ir gydomus priešvėžiniais chemoterapiniais vaistais. Tokius pacientus gydyti lamivudinu reikia atsargiai.

#### Stebėjimas

Zeffix gydomus pacientus reikia reguliariai stebėti. ALT ir HBV DNR koncentracijas reikia stebėti kas 3 mėnesius, o pacientams, kurių organizme yra HBeAg, HBeAg reikia tirti kas 6 mėnesius.

#### Kartu esanti ŽIV infekcija

Pacientams, užsikrėtusiems dar ir ŽIV, gydomiems arba numatomiems gydyti lamivudinu arba lamivudinu kartu su zidovudinu, reikia skirti tokią lamivudino dozę, kokia paprastai gydoma nuo ŽIV ligos (po 150 mg 2 kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais). ŽIV užsikrėtę

pacientai, kuriems gydymas antiretrovirusiniais preparatais nėra būtinas, turi ŽIV mutacijos riziką, jeigu nuo lėtinio hepatito B gydomi tik lamivudinu.

### Hepatito B perdavimas

Informacijos apie tai, kad nėščios moterys, gydomos lamivudinu, gali perduoti vaisiui hepatito B virusą, yra maži. Tokių motinų kūdikius nuo hepatito B reikia imunizuoti įprastiniu būdu.

Pacientui turėtų būti paaiškinta, kad nėra įrodyta, ar gydymas lamivudinu sumažina hepatito B viruso perdavimo riziką kitiems žmonėms, todėl turėtų būti imamasi atitinkamų atsargumo priemonių.

### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Zeffix negalima vartoti kartu su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino, arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino (žr. 4.5 skyrių).

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

### Pagalbinių medžiagų netoleravimas

Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharozės ir izomaltazės stygius.

Cukriniu diabetu sergančius pacientus reikia perspėti, kad vienoje geriamojo tirpalo dozėje (100 mg = 20 ml) yra 4 g cukraus (sacharozės).

Geriamojo tirpalo sudėtyje yra propilo ir metilo parahidroksibenzoato. Šios medžiagos kai kuriems žmonėms gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais bei kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Sąveikos tikimybė metabolizmo fazės metu maža, nes yra ribotas veikliosios medžiagos metabolizmas, mažas jungimosi laipsnis su plazmos baltymais ir beveik visos nepakitusios veikliosios medžiagos išskyrimas per inkstus.

Daugiausiai lamivudino eliminuojama aktyvios organinių katijonų sekrecijos būdu. Turėtų būti atsižvelgiama į sąveikas su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais galimybe, ypač tais, kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra sekrecija į inkstų kanalėlius aktyvia organinių katijonų transporto sistema, pvz., trimetoprimu. Buvo parodyta, kad kiti medikamentai, kurie minėtu mechanizmu eliminuojami tik iš dalies (pvz., ranitidinas, cimetidinas), su lamivudinu nesąveikauja.

Mažai tikėtina, kad medžiagos, kurios iš organizmo išskiriamos daugiausiai aktyvios organinių anijonų sekrecijos arba glomerulinės filtracijos būdu, sukels kliniškai reikšmingą sąveiką su lamivudinu. Skiriant sudėtinį vaistą, kuriame yra 160 mg trimetoprimo ir 800 mg sulfametoksazolio, 40 % padidėja ekspozicija lamivudinui. Lamivudinas neveikia trimetoprimo ar sulfametoksazolio farmakokinetikos. Šių vaistų vartojant kartu, ligoniams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, lamivudino dozės keisti nereikia.

Vidutiniškai padidėjusi zidovudino  $C_{max}$  (28 %) koncentracija buvo nustatyta, vartojant jį kartu su lamivudinu, tačiau bendroji ekspozicija (AUC) reikšmingai pakitusi nebuvo. Zidovudinas nedaro poveikio lamivudino farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Skiriant lamivudiną kartu su interferonu alfa, farmakokinetinės sąveikos tarp šių dviejų vaistinių preparatų nėra. Vartojant lamivudiną kartu su įprastiniais imunodepresantais (pvz., ciklosporinu A),

kliniškai reikšmingos nepalankios sąveikos nepastebėta, tačiau formalių tokios sąveikos tyrimų neatlikta.

#### *Emtricitabinas*

Dėl panašumų Zeffix negalima vartoti kartu su kitais citidino analogais, pavyzdžiui, emtricitabinu. Be to, Zeffix negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kladribinas*

Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse *in vitro*, dėl to iškyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu. Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sorbitolis*

Išgėrus sorbitolio tirpalo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) kartu su vienkartinę 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo doze (paros dozė ŽIV užsikrėtusiems suaugusiesiems), suaugusiesiems pasireiškė nuo dozės priklausomas lamivudino ekspozicijos ( $AUC_{\infty}$ ) sumažėjimas atitinkamai 14%, 32% ir 36% ir lamivudino  $C_{max}$  sumažėjimas atitinkamai 28%, 52% ir 55%. Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Zeffix vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitų osmozės būdu veikiančių polialkoholių arba monosacharidinių alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti HBV viruso kopijų skaičių.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai atskleidė dažnesnę triušių, bet ne žiurkių embrionų ankstyvą žūtį (žr. 5.3 skyrių). Nustatyta, kad lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo laikotarpiu registre registruoti žmonių duomenys apie daugiau kaip 1 000 nėštumų baigčių po ekspozicijos nėščioms moterims pirmąjį nėštumo trimestrą ir daugiau kaip 1 000 baigčių po ekspozicijos nėščioms moterims antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrais, nerodo poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Mažiau kaip 1 % šių moterų buvo gydytos nuo HBV, o dauguma buvo gydytos nuo ŽIV didesnėmis dozėmis ir kartu vartojo kitų vaistinių preparatų. Zeffix galima vartoti nėštumo metu, jeigu moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti.

Reikia numatyti, kad pacientėms, kurios buvo gydomos lamivudinu ir pastojo, nutraukus lamivudino vartojimą, hepatitas gali pasikartoti.

### Žindymas

Remiantis daugiau kaip 200 nuo ŽIV gydytų motinų ir jų kūdikių porų duomenimis, lamivudino koncentracijos motinų, kurios gydytos nuo ŽIV, žindomų kūdikių serume buvo labai mažos (mažiau kaip 4 % koncentracijos, esančios motinos serume) ir palapsniui mažėjo iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomam kūdikiui paaugus iki 24 savaičių. Žindomas kūdikis iš viso nuryja labai mažą kiekį lamivudino, todėl ekspozicija kūdikio organizme greičiausiai būna mažesnė už antivirusinį poveikį sukeliančią. Motinos hepatitas B nėra kontraindikacija žindymui, jeigu naujagimiui gimimo metu buvo taikyta tinkama profilaktika nuo hepatito B, ir nėra duomenų, kad maža lamivudino koncentracija motinos piene sukeltų nepageidaujamas reakcijas žindomam kūdikiui. Todėl lamivudinu nuo hepatito B gydomos motinos (žindovės) apsvarsčius kūdikį žindyti gali, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai. Jeigu nepaisant tinkamos profilaktikos motina užkrečia kūdikį HBV, žindymą reikia nutraukti, kad sumažėtų lamivudinui atsparių mutantų atsiradimo kūdikio organizme rizika.

## Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neparodė poveikio patinų ir patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

## Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai įvairiu laipsniu pažeidžia mitochondrijas. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurie gimdoje ir (arba) po gimdymo buvo pažeisti nukleozidų analogų (žr. 4.4 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientus reikia perspėti, kad gydymo lamivudinu metu buvo pranešta apie bendrąjį negalavimą ir nuovargį. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir lamivudino nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Vartojant lamivudiną, nepageidaujamų reakcijų ir stebimų nenormalių laboratorinių tyrimų duomenų (išskyrus ALT ir kreatinfosfokinazės suaktyvėjimą, žr. toliau) dažnis buvo toks pat kaip placebą. Dažniausiai minimos nepageidaujamos reakcijos buvo: negalavimas, nuovargis, kvėpavimo organų infekcijos, ryklės ir tonzilių diskomfortas, galvos skausmas, pilvo skausmas ar diskomfortas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnumą. Dažnis nurodytas tik tų nepageidaujamų reakcijų, kurių pasireiškimas, kaip manoma, galėjo būti bent kiek susijęs su lamivudino vartojimu. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorija dažniausiai nustatyta, remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 1 171 pacientas, kuriems buvo diagnozuotas lėtinis hepatitas B ir kurie vartojo 100 mg lamivudino dozę, duomenimis.

|   |   |
|---|---|
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>   |   |
| Dažnis nežinomas  | Trombocitopenija                                    |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>  |   |
| Labai reti  | Pieno rūgšties acidozė                              |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>   |   |
| Reti  | Angioneurozinė edema                                |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>  |   |
| Labai dažni   | ALT suaktyvėjimas (žr. 4.4 skyrių)                  |
| Gydant lamivudinu ir po lamivudino vartojimo nutraukimo pasireiškė anksčiau pagal ALT suaktyvėjimą serume diagnozuoto hepatito paūmėjimas. Dauguma reiškinių išnyko savaime, vis dėlto labai reti atvejai buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių) |   |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>  |   |
| Dažni   | Išbėrimas, niežulys                                 |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>  |   |
| Dažni   | Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas                   |
| Dažni   | Raumenų sutrikimai, įskaitant mialgiją ir mėšlungį* |
| Dažnis nežinomas  | Rabdomiolizė  |

\* III fazės tyrimų metu dažnis lamivudino grupėje buvo ne didesnis kaip placebo grupėje.

### Vaikų populiacija

Remiantis ribotais duomenimis apie vaikų populiacijos pacientus nuo 2 iki 17 metų, naujų saugumo problemų, palyginti su suaugusiaisiais, nepastebėta.

### Kitos ypatingos populiacijos

Gauti pranešimai apie ŽIV užsikrėtusiems ligoniams pasireiškusių pankreatitą bei periferinę neuropatiją arba paresteziją. Lamivudinu gydomiems lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams tokio poveikio dažnis buvo toks pat, kaip vartojantiems placebo.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Ūmaus toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė, kad labai didelės lamivudino dozės gyvūnų organams toksinio poveikio nesukėlė. Pakankamai duomenų apie ūminio perdozavimo pasekmes, žmonėms išgėrus šio vaistinio preparato, nėra. Mirties atvejų nebuvo, visi pasveiko. Specifinių perdozavimo simptomų ir požymių nepastebėta.

Perdozavimo atveju pacientas turėtų būti stebimas, prireikus taikomas įprastinis palaikomasis gydymas. Kadangi lamivudiną iš organizmo galima pašalinti dialize, zidovudino perdozavimo gydymui galėtų būti panaudota dializė, nors tokie tyrimai nebuvo atliekami.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF05

Lamivudinas yra antivirusinis preparatas, aktyvus prieš hepatito B virusus visuose tiriamuose ląstelių kamienuose ir eksperimentiniu būdu užkrėstuose gyvūnuose.

Lamivudinas yra metabolizuojamas ir virusais užkrėstuose, ir neužkrėstuose ląstelėse iki trifosfato (TF) darinio, kuris yra aktyvi pirminio junginio forma. *In vitro* tyrimų metu trifosfato pusinės eliminacijos periodas kepenų ląstelėse yra 17-19 val. Lamivudino TF veikia kaip HBV virusų polimerazės substratas.

Tolesnis virusinės DNR formavimas yra blokuojamas, kai į jos grandinę ir po to sekantį DNR grandinės užbaigimą įjungiamas lamivudinas-TF.

Lamivudinas-TF normalios ląstelės deoksinukleotido metabolizmo netrikdo. Žinduolių DNR alfa ir beta polimerazes jis slopina silpnai, be to, lamivudinas-TF DNR kiekį ląstelėse keičia nedaug.

Bandiniuose, kuriuose buvo tiriamas lamivudino poveikis mitochondrijų struktūrai, DNR kiekiui bei funkcijai pastebimų toksinių reiškinių nebuvo. Jo galimybė mažinti DNR kiekį mitochondrijose yra nedidelė, jis nėra negrįžtamai įjungiamas į mitochondrijų DNR ir neveikia kaip mitochondrijų DNR gama polimerazės inhibitorius.

## Klinikinė patirtis

*Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių kepenų liga yra kompensuota ir organizme yra HBeAg*  
Kontroliniuose klinikiuose tyrimuose vienerių metų gydymas lamivudinu reikšmingai slopino HBV DNR replikaciją [34-57 % pacientų HBV DNR koncentracija buvo žemesnė, nei nustatoma mėginiais (Abbott Genostics hibridizacijos mėginys (LLOD < 1,6 pg/ml)), sunormalino ALT kiekį (40-72 % pacientų), sukėlė HBeAg serokonversiją (išnyko HBeAg ir atsirado HbeAk, išnykus HBV DNR (nustatyta įprastu mėginiu) 16-18 % pacientų  $\geq 2$  balais sumažėjo Knodell histologinio aktyvumo indeksas [HAI]), pagerino histologinių tyrimų duomenis (38-52 % pacientų), sulėtino fibrozės progresavimą (3-17 % pacientų). Be to, vaistas sulėtino cirozės progresavimą.

Pacientai, kuriems HBeAg serokonversija neįvyko per pradinis vienerių metų trukmės kontrolinius tyrimus, toliau dar 2 metus buvo gydomi lamivudinu, tiltinė fibrozė sumažėjo. Kepenų uždegimas susilpnėjo 41 iš 82 (50 %) pacientų, kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, ir 40 iš 56 (71 %) pacientų, kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų. Tiltinė fibrozė sumažėjo 19 iš 30 (63 %) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų, ir 22 iš 44 (50 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų. Kepenų uždegimas sustiprėjo, lyginant su buvusiu prieš gydymą, 5 % (3/56) pacientų, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų ir 13 % (11/82) pacientų, kurių organizme buvo YMDD mutantų. Cirozė progresavo 4 iš 68 (6 %) pacientų, kurių organizme buvo YMDD, o pacientams, kurių organizme nebuvo YMDD mutantų, cirozė neprogresavo.

Pratęsto gydymo tyrime (NUCB3018), kuriame dalyvavo pacientai iš Azijos, HBeAg serokonversijos dažnis penktųjų gydymo metų pabaigoje buvo 48 % (28/58), o ALT normalizacijos dažnis - 47 % (15/32). Serokonversija dažniau įvyko pacientams, kurių padidėjęs ALT kiekis: 77 % (20/26) pacientų, kurių ALT kiekis prieš gydymą buvo > 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą. Penktųjų tyrimo metų pabaigoje visiems pacientams HBV DNR kiekis, lyginant su buvusiu prieš gydymą, sumažėjo arba tapo nenustatomas.

Kiti tyrimo rezultatai pagal YMDD mutantų būseną yra susumuoti 2 lentelėje.



2 lentelė. 5 metų efektyvumo rezultatai pagal YMDD būklę („Asian“ tyrimas) NUCB3018

| <i>HBV YMDD mutantai</i>                        | Tiriamųjų % (skaičius) |                        |
|---|------------------------|------------------------|
|   | YMDD yra <sup>1</sup>  | YMDD nėra <sup>1</sup> |
| <b><u>HBeAg serokonversija</u></b>              |                        |                        |
| Visi tiriamieji                                 | 38 (15/40)             | 72 (13/18)             |
| Tiriamieji, kurių<br>ALT ≤ 1 x VNR <sup>2</sup> | 9 (1/11)               | 33 (2/6)               |
| Tiriamieji, kurių<br>ALT > 2 x VNR              | 60 (9/15)              | 100 (11/11)            |
| <b><u>Nenustatoma HBV DNR</u></b>               |                        |                        |
| - tyrimo pradžioje <sup>3</sup>                 | 5 (2/40)               | 6 (1/18)               |
| - 260 savaitę <sup>4</sup><br>neigiamas         | 8 (2/25)               | 0                      |
| teigiamas < nei tyrimo<br>pradžioje             | 92 (23/25)             | 100 (4/4)              |
| teigiamas > nei tyrimo<br>pradžioje             | 0                      | 0                      |
| <b><u>ALT normalizacija</u></b>                 |                        |                        |
| - tyrimo pradžioje                              |                        |                        |
| ALT normalus                                    | 28 (11/40)             | 33 (6/18)              |
| ALT padidėjęs                                   | 73 (29/40)             | 67 (12/18)             |
| - 260 savaitę                                   |                        |                        |
| ALT normalus                                    | 46 (13/28)             | 50 (2/4)               |
| Padidėjęs < nei tyrimo<br>pradžioje             | 21 (6/28)              | 0                      |
| Padidėjęs > nei tyrimo<br>pradžioje             | 32 (9/28)              | 50 (2/4)               |

1. HBV YMDD mutantų turintiems priskirti pacientai, kuriems per 5 metus bet kurio kasmetinio patikrinimo metu nustatyta  $\geq 5\%$  HBV YMDD mutantų. YMDD mutantų neturinčiųjų kategorijai priskirti tie pacientai, kuriems per 5 metus visų kasmetinių tikrinimų metu nustatyta  $> 95\%$  nepakitusių virusų.
2. Viršutinė normos riba.
3. *Abbott Genostics* hibridizacijos mėginys (LLOD  $< 1,6$  pg/ml).
4. *Chiron Quantiplex* mėginys (LLOD 0,7 Meq/ml).

Taip pat gauti ir histologiniai palyginamieji duomenys pagal YMDD mutantų buvimą, tačiau jie surinkti tik per trijų metų laikotarpį. 18 pacientų iš 39 (46 %), kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 9 iš 39 (23 %) – aktyvumas sustiprėjo. 20 pacientų iš 27 (74 %), kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 2 iš 27 (7 %) – sustiprėjo.

Po to, kai įvyksta HBeAg serokonversija, serologinis poveikis ir klinikinė remisija nutraukus gydymą lamivudinu paprastai būna ilgalaikės, Tačiau ir po serokonversijos gali atsirasti recidyvas. Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad pacientų, kuriems anksčiau įvyko serokonversija ir kurie nutraukė gydymą lamivudinu, vėliau 39 % įvyko virusologinis atkrytis. Todėl įvykus HBeAg serokonversijai, pacientai turėtų būti nuolat stebimi, ar išlieka serologinis ir klinikinis poveikis. Pacientams, kuriems neišlieka ilgalaikis serologinis poveikis, reikia apsvarstyti galimybę pakartotinai skirti gydymą lamivudinu arba alternatyviu antivirusiniu preparatu, kad būtų atnaujinta HBV klinikinė kontrolė.

Pacientų, kurie buvo tiriami 16 savaičių nutraukus vienerių metų gydymą, ALT pakilimas buvo dažnesnis gydytiesiems lamivudinu negu vartojusiesiems placebo. Pacientų, nutraukusių lamivudino

vartojimą 52 savaitę ir tame pat tyrime gavusių placebo viso gydymo kurso metu, ALT pakilimo po gydymo palyginimas tarp 52 ir 68 savaitės nurodytas 3 lentelėje. Po gydymo nedaugeliui pacientų padidėjo ALT ir bilirubino kiekis. Tokių pacientų procentinė dalis buvo panaši ir lamivudino, ir placebo grupėje.

### 3 lentelė. ALT pakilimas po gydymo dviejose placebo kontroliuojamose suaugusiųjų studijose

| Anomalios reikšmės  | Pacientų, kurių ALT pakilo, skaičius/stebėtų pacientų skaičius* |               |
|---|---|---------------|
|   | Lamivudinas   | Placebas      |
| ALT $\geq 2$ x už normą   | 37/137 (27 %)   | 22/116 (19 %) |
| ALT $\geq 3$ x už normą <sup>†</sup>                                      | 29/137 (21 %)   | 9/116 (8 %)   |
| ALT $\geq 2$ x už normą, absoliuti ALT reikšmė $> 500$ TV/l               | 21/137 (15 %)   | 8/116 (7 %)   |
| ALT $\geq 2$ x už normą, bilirubino $> \text{VNR}$ ir $\geq 2$ x už normą | 1/137 (0,7 %)   | 1/116 (0,9 %) |

\* Kiekvienas pacientas gali būti priskirtas prie vienos arba kelių grupių

<sup>†</sup> Pagal modifikuotus PSO kriterijus prilygintinas 3 toksiškumo laipsniui

VNR = viršutinė normos riba

#### *Patirtis su LHB sergančiais pacientais, kurių organizme nėra HBeAg*

Pradiniai duomenys rodo, kad LHB sergančių pacientų, kurių organizme nėra HBeAg, gydymo lamivudinu efektyvumas yra panašus, kaip ir gydant pacientus, kurių organizme yra HBeAg: po vieno gydymo metų 71 % pacientų HBV DNR sumažėjo žemiau mėginio nustatomos ribos, 67 % pacientų normalizavosi ALT ir 38 % pacientų sumažėjo HAI balai. Nutraukus gydymą lamivudinu, daugumai pacientų (70 %) vėl prasidėjo virusų replikacija. Duomenys gauti iš pratęsto gydymo tyrimo, kuriame HBeAg neturintys pacientai buvo gydomi lamivudinu (NUCAB3017). Šiame tyrime po dviejų gydymo metų 30 pacientų iš 69 (43 %) normalizavosi ALT, 32 pacientams iš 68 (47 %) tapo nebenustatomu HBV DNR ir 18 pacientų iš 49 (37 %) sumažėjo nekrozinis uždegiminis aktyvumas. 14 pacientų iš 22 (64 %), kuriems nenustatyta HBV YMDD mutantų, sumažėjo nekrozinis uždegiminis aktyvumas, o 1 paciento iš 22 (5 %) būklė, lyginant su buvusia prieš gydymą, pablogėjo. 4 pacientams iš 26 (15 %), kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų, nekrozinis uždegiminis aktyvumas sumažėjo, o 8 iš 26 (31 %) – sustiprėjo. Nei vienam pacientui abiejose grupėse neišsivystė cirozė.

#### *HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis ir įtaka gydomajam poveikiui*

Po vienerių metų monoterapijos lamivudinu maždaug 24 % pacientų atsiranda HBV YMDD mutantų. Po 5 gydymo metų jų padaugėja iki 69 %. HBV YMDD mutantų atsiradimas kai kuriems pacientams siejasi su susilpnėjusiu gydomuoju poveikiu. Tai rodo padidėjęs HBV DNR ir ALT kiekis, lyginant su anksčiau buvusiu, progresuojantys hepatito simptomai ir požymiai ir (arba) blogėjantys nekrozinio uždegiminio aktyvumo rodikliai. Atsižvelgiant į HBV YMDD mutantų atsiradimo riziką, palaikomoji monoterapija lamivudinu netinka pacientams, kurių serume yra išmatuojamos HBV DNR koncentracijos 24-ąją gydymo savaitę ar vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo (NUC20904) metu HBV YMDD mutantų sukeltu LHB sergantiems pacientams, kurių kepenų liga kompensuota ir sumažėjęs lamivudino virusologinis ir biocheminis poveikis (n = 95), greta gydymo lamivudinu po 100 mg 52 savaites, papildomai buvo skirta adefoviro dipivoksilio po 10 mg 1 kartą per parą. Gydant dviem vaistais, HBV DNR vidutiniškai sumažėjo 4,6  $\log_{10}$  kopijų/ml, o gydant vien tik lamivudinu, HBV DNR vidutiniškai padidėjo 0,3  $\log_{10}$  kopijų/ml. ALT kiekis normalizavosi 31 % (14/45) pacientų, gavusių kombinuotą gydymą ir tik 6 % (3/47), gydytų vien tik lamivudinu. Virusai buvo ir toliau slopinami (stebėjimo tyrimas NUC20917), antraisiais gydymo metais iki 104 savaičių taikant gydymą keliais vaistinėmis preparatais pacientams, kurių virusologinis ir biocheminis atsakas pagerėjo.

Retrospektyviojo tyrimo, kuriuo siekta išsiaiškinti veiksnius, susijusius su HBV DNR pokyčiais, duomenimis, 159 azijiečiai, kurių organizme yra HBeAg, buvo gydyti lamivudinu ir stebėti

vidutiniškai beveik 30 mėnesių. Pacientams, kurių organizme 6-tą lamivudino vartojimo mėnesį (po 24 savaitių) HBV DNR koncentracijos buvo didesnės kaip 200 kopijų/ml, buvo 60 % tikimybė, kad atsiras YMDD mutantų, palyginti su 8 % pacientų, kurių HBV DNR koncentracijos 24-tą lamivudino vartojimo savaitę buvo mažesnės kaip 200 kopijų/ml. YMDD mutantų atsiradimo rizika buvo 63 % palyginti su 13 % 1 000 kopijų/ml ribine verte (NUCB3009 ir NUCB3018).

#### *Patirtis su pacientais, sergančiais dekompensuota kepenų liga*

Placebu kontroliuojami tyrimai su pacientais, kuriems yra kepenų dekompensacija, buvo nepriimtini ir nebuvo atliekami. Nektontroliuojamų tyrimų metu buvo parodyta, kad prieš transplantaciją arba jos metu vartojamas lamivudinas veiksmingai slopino HBV DNR, normalizavo ALT. Tęsiant gydymą lamivudinu po transplantacijos, sumažėjo transplantanto užkrėtimas HBV, daugiau sumažėjo HBsAg ir 76-100 % padidėjo vienerių metų išgyvenimo rodiklis.

Kaip ir tikėtasi, dėl kartu pasireiškiančios imunosupresijos HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis po 52 gydymo savaitių buvo didesnis (36-64 %) tiems, kuriems buvo persodintos kepenys negu imunokompetentiškiems LHB sergantiems pacientams (14-32 %).

Keturiasdešimt pacientų (kurių organizme buvo arba nebuvo HBeAg), sergančių dekompensuota kepenų liga arba po kepenų transplantacijos pasikartojusiu HBV, kuriems nustatyta YMDD mutantų, buvo priimta į atvirą tyrimo NUC20904 fazę. Kartu su 100 mg lamivudino papildomai buvo skirta vartoti po 10 mg adefoviro dipovoksilio vieną kartą per parą 52 savaites ir HBV DNR sumažėjo vidutiniškai 4,6 log<sub>10</sub> kopijų/ml. Po vienerių gydymo metų pagerėjo ir kepenų funkcija. Tokios apimties virusų slopinimas buvo palaikomas (stebėjimo tyrimas NUC20917) ir antraisiais gydymo metais taikant gydymą keliais vaistiniaisiais preparatais iki 104 savaitės, daugumai pacientų pagerėjo kepenų funkcijos rodmenys ir toliau buvo stebima klinikinė nauda.

#### *Patirtis su pacientais, sergančiais išplitusia kepenų fibroze arba ciroze*

Placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 651 pacientas, sergantis kliniškai kompensuotu lėtiniu B hepatitu ir histologiškai patvirtinta fibroze arba ciroze, nustatyta, kad gydymas lamivudinu (vidutinė trukmė 32 mėnesiai) žymiai sumažino bendrą ligos progresavimo dažnį (34/436, 7,8 % gydant lamivudinu ir 38/215, 17,7 % skiriant placebą, p = 0,001). Tai rodo pacientų, kuriems padidėjo Child-Pugh skalės balai (15/436, 3,4 % lyginant su 19/215, 8,8 %, p = 0,023) arba vystėsi hepatoceliulinė karcinoma (17/436, 3,9 % lyginant su 16/215, 7,4 %, p = 0,047) žymus santykio sumažėjimas. Lamivudinu gydomiems asmenims, kurių organizme buvo HBV YMDD mutantų DNR, nustatytas didesnis bendras ligos progresavimas, nei tiems, kurių organizme nebuvo HBV YMDD mutantų (23/209, 11 % ir 11/221, 5 %, atitinkamai). Tačiau asmenis, kurių organizme buvo YMDD, gydant lamivudinu liga progresavo lėčiau nei skiriant placebą (23/209, 11 %, palyginti su 38/214, 18 %). Tyrimo metu patvirtinta HBeAg serokonversija pasiekta 47 % (118/252) lamivudinu gydytų asmenų, o 93 % (320/345) lamivudino gavusių asmenų HBV DNR tapo nebenustatoma (VERSANT [versija 1], bDNR mėginys, LLOD < 0,7 MEq/ml).

#### *Patirtis su vaikais ir paaugliais*

Placebu kontroliuojamame tyrime lamivudinas buvo skiriamas 286 kompensuotu LHB sergantiems 2-17 metų vaikams ir paaugliams. Šią grupę daugiausiai sudarė vaikai, sergantys lengvu hepatitu B. 2-11 metų vaikai vartojo po 3 mg/kg kūno svorio (ne daugiau kaip 100 mg) lamivudino kartą per parą, 12 metų ir vyresni paaugliai vartojo 100 mg paros dozę. Tokios dozės reikalingumą reikia pagrįsti papildomai. HBeAg serokonversijos (HBeAg ir HBV DNR išnykimo bei HBeAb atsiradimo) dažnis placebą ir lamivudiną vartojusiųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: po vienerių gydymo metų serokonversija pasireiškė atitinkamai 13 %, t. y. 12 iš 95, gavusių placebą ir 22 %, t. y. 42 iš 191 gydytų lamivudinu (p = 0,057). HBV YMDD mutantų atsiradimo dažnis buvo panašus kaip ir suaugusiems: 52 gydymo savaitę atsirado 19 % tiriamųjų ir iki 45 % pacientų, kurie medikamentu nepertraukiamai buvo gydyti 24 mėnesius.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Išgertas lamivudinas virškinimo trakte rezorbuojamas gerai, geriant jo biologinis prieinamumas suaugusiesiems yra 80-85 %, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) atsiranda vidutiniškai po valandos ( $t_{max}$ ). Vartojant terapinę dozę, t. y. po 100 mg kartą per parą,  $C_{max}$  būna maždaug 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , mažiausia koncentracija tarp skiriamų dozių – 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Lamivudino vartojant valgio metu,  $t_{max}$  uždelsiama ir  $C_{max}$  būna mažesnė (sumažėja iki 47 %), tačiau lamivudino rezorbcijos apimčiai (pagal plotą po laiko ir koncentracijos kreivę –  $AUC$ ) įtakos tai nedaro. Tai gi lamivudiną galima gerti ir valgio metu, ir nevalgius.

### Pasiskirstymas

Į veną injekuoto preparato vidutinis pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg. Terapinių dozių diapazone lamivudino farmakokinetika yra linijinė, su kraujo plazmos baltymais jungiasi mažai.

Turimi riboti tyrimų duomenys rodo, jog lamivudino prasiskverbia į centrinę nervų sistemą ir patenka į smegenų skystį. Išgėrus lamivudino, po 2-4 val. jo koncentracijų santykis smegenų skystis/kraujo serumas buvo maždaug 0,12.

### Biotransformacija

Iš organizmo lamivudinas išsiskiria daugiausiai per inkstus ekskrecijos būdu nepakitęs. Lamivudino metabolinės sąveikos su kitais vaistais tikimybė yra maža, nes jo nedaug metabolizuojama kepenyse (5-10 %) ir mažai sujungiama su plazmos baltymais.

### Eliminacija

Vidutinis sisteminis lamivudino klirensas yra maždaug 0,3 l/val./kg, pusinės eliminacijos periodas – nuo 5 iki 7 val. Daugiausiai išsiskiria nepakitusio lamivudino su šlapimu glomerulinės filtracijos ir aktyvios sekrecijos (organinių katijonų transporto sistema) būdu. Renaliniam klirensui tenka apie 70 % lamivudino eliminacijos.

### Ypatingos populiacijos

Tyrimai pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, rodo, jog tai daro įtaką lamivudino eliminacijai. Dozę reikia mažinti, jeigu kreatinino klirensas yra < 50 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos pablogėjimas lamivudino farmakokinetikai įtakos nedaro. Turimi riboti ligonių, kuriems persodintos kepenys, tyrimų duomenys rodo, jog kepenų funkcijos pablogėjimas nedaro reikšmingos įtakos lamivudino farmakokinetikai, nebent dar būtų sutrikusi ir inkstų funkcija.

Tyrimai, atlikti su senyvais žmonėmis, kelia prielaidą, kad normaliai senstant ir inkstų veiklai silpstant, tai nedaro kliniškai reikšmingos įtakos lamivudino ekspozicijai, išskyrus pacientus, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

## 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lamivudino toksiškumo tyrimai gyvūnams didelėmis dozėmis parodė, kad tai nesukelia didelio toksinio poveikio organams. Nuo vartotų didžiausių dozių nedideliu laipsniu pakito kepenų ir inkstų funkciniai rodikliai, kartu retkarčiais sumažėdavo gyvūnų kepenų svoris. Nustatyta, kad daugiausiai tikėtinas, turintis klinikinės reikšmės, yra eritrocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Klinikinių tyrimų metu šie reiškiniai nebuvo dažni.

Lamivudinas nebuvo mutageniškas tyrimuose su bakterijomis, tačiau, kaip ir daugelis kitų nukleozidų analogų, *in vitro* atliekami citogenetiniai tyrimai ir tyrimai su pelių limfoma parodė šį poveikį. Lamivudinas nebuvo genotoksiškas *in vivo* vartojant tokias dozes, nuo kurių koncentracija kraujo plazmoje tampa maždaug 60-70 kartų didesnė už klinikinės terapines koncentracijas. Kadangi tyrimų *in vitro* metu pastebėtas mutageninis lamivudino poveikis tyrimais *in vivo* nepatvirtintas, galima daryti išvadą, kad jis nesukels genotoksinio pavojaus gydomiems pacientams.

Ilgalaikiai lamivudino kancerogeniškumo su žiurkėmis ir pelėmis tyrimai neparodė jo kancerogeninio potencialo.

Tyrimų su gyvūnais metu nestebėtas teratogeniškas ar koks nors poveikis moterų bei vyrų vaisingumui. Lamivudinas, skiriamas trušiams dozėmis, kurios gali būti prilyginamos skiriamoms žmonėms, letališkai veikia embrioną ankstyvuju nėštumo periodu, tačiau skiriamas žiurkėms net ir labai didelėmis dozėmis, minėtu poveikiu nepasižymi.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė (20 %)  
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)  
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)  
Bevandenė citrinų rūgštis  
Propilenglikolis  
Natrio citratas  
Dirbtinė braškių skonio medžiaga  
Dirbtinė bananų skonio medžiaga  
Išgrynintas vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Pirmą kartą atkimšus buteliuką – 1 mėn.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nepermatomas, baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaruomu polipropileno uždoriu, kuriame yra 240 ml lamivudino geriamojo tirpalo, kartono dėžutėje. Be to, pakuotėje yra polietileno aplikatoriaus adapteris ir 10 ml aplikatorius, kurį sudaro polipropileno vamzdelis (su sužymėtais mililitrais) ir polietileno stūmoklis.

Pridedamas geriamojo tirpalo aplikatorius, kad galima būtų tiksliai atmatuoti paskirtą geriamojo tirpalo dozę.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/114/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1999 m. liepos mėn. 29 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio mėn. 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Plėvele dengtos tabletės

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Jungtinė Karalystė

Arba

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

Geriamasis tirpalas

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

arba

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**



Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ. 28 tablečių dėžutė, 84 tablečių dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zeffix 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Lamivudinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
**EXP**

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/99/114/001 – 28 tabletės  
EU/1/99/114/002 – 84 tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zeffix 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**28 tablečių dėžutė, 84 tablečių dėžutė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zeffix 100 mg tabletės  
Lamivudinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **GERIAMOJO TIRPALO IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zeffix 5 mg/ml geriamasis tirpalas  
Lamivudinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 5 mg lamivudino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: cukrus (sacharozė), konservantai metilo parahidroksibenzoatas (E 218) ir propilo parahidroksibenzoatas (E 216).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Buteliuke yra 240 ml geriamojo tirpalo.

Pakuotėje yra aplikatorius.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
**EXP**

Išmesti praėjus vienam mėnesiui po pirmojo atidarymo.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/114/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zeffix 5 mg/ml

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **GERIAMOJO TIRPALO BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zeffix 5 mg/ml geriamasis tirpalas  
Lamivudinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 5 mg lamivudino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: cukrus (sacharozė), konservantai metilo parahidroksibenzoatas (E 218) ir propilo parahidroksibenzoatas (E 216).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Buteliuke yra 240 ml geriamojo tirpalo.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
**EXP**

Išmesti praėjus vienam mėnesiui po pirmojo atidarymo.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/99/114/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Zeffix 100 mg plėvele dengtos tabletės Lamivudinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zeffix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zeffix
3. Kaip vartoti Zeffix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zeffix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zeffix ir kam jis vartojamas

Zeffix veiklioji medžiaga yra lamivudinas.

#### Zeffix gydoma ilgalaikė (lėtinė) hepatito B infekcija suaugusiesiems.

Zeffix yra antivirusinis vaistas, slopinantis hepatito B virusus, kuris priklauso vaistų, vadinamų *nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Hepatito B virusas užkrečia kepenis, sukelia ilgalaikę (lėtinę) kepenų infekcinę ligą ir gali sukelti kepenų pažeidimą. Zeffix gali vartoti žmonės, kurių kepenys pažeistos, bet vis dar normaliai funkcionuoja (kompensuota kepenų liga), ir kartu su kitais vaistais žmonės, kurių kepenys pažeistos ir yra sutrikusi jų funkcija (dekompensuota kepenų liga).

Gydymas Zeffix gali sumažinti hepatito B virusų kiekį organizme. Dėl to gali sumažėti kepenų pažeidimas ir pagerėti Jūsų kepenų funkcija. Ne kiekvienas žmogus vienodai reaguoja į gydymą Zeffix. Gydytojas stebės Jūsų gydymo veiksmingumą reguliariai tirdamas Jūsų kraują.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zeffix

##### Zeffix vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).
- ➔ Jeigu galvojate, kad taip yra, **kreipkitės į savo gydytoją.**

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Zeffix arba kitus panašius vaistus vartojantiems žmonėms būna didesnė sunkaus šalutinio poveikio rizika. Jums reikia žinoti apie papildomą riziką:

- jeigu kada nors sirgote kitokio tipo **kepenų liga**, pavyzdžiui, hepatitu C;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris).

- ➔ **Jeigu yra tokių aplinkybių, pasakykite savo gydytojui.** Vartojant vaistus, Jums gali prireikti papildomų patikrų, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos apie šią riziką **žr. 4 skyriuje.**

Be gydytojo nurodymo **Zeffix vartojimo nutraukti negalima**, nes kyla hepatito pasunkėjimo rizika. Nutraukus **Zeffix** vartojimą, Jūsų gydytojas sveikatos būklę stebės mažiausiai dar keturis mėnesius, kad patikrintų, ar nekyla kokių nors problemų. Tai reiškia, kad Jūsų gydytojas ims kraujo mėginius, kad patikrintų, ar nepadidėjo kurių nors kepenų fermentų aktyvumas, o tai gali rodyti kepenų pažeidimą. Daugiau informacijos apie tai, kaip vartoti Zeffix, žr. 3 skyriuje.

#### **Apsaugokite kitus žmones**

Hepatito B infekcija užsikrečiama lytinių santykių su užsikrėtusiu žmogumi metu arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis su kitais žmonėmis injekcinėmis adatomis). Zeffix neužkerta kelio perduoti hepatito B infekciją kitiems žmonėms. Kad apsaugotumėte kitus žmones nuo užkrėtimo hepatito B infekcija:

- oraliųjų ar prasiskverbiamųjų lytinių santykių metu **naudokite prezervatyvus**;
- **nerizikuokite užkrėsti per kraują** – pavyzdžiui, nesikeiskite injekcinėmis adatomis su kitais žmonėmis.

#### **Kiti vaistai ir Zeffix**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kokių nors kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartodami Zeffix pradėsite vartoti naują vaistą, nepamirškite apie tai pasakyti savo gydytojui arba vaistininkui.

#### **Kartu su Zeffix negalima vartoti šių vaistų:**

- vaistų (dažniausiai skysčių), kurių sudėtyje yra sorbitolio ir kitų cukraus alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio ar maltitolio), jeigu vartojama reguliariai;
  - kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, kuriais gydoma **ŽIV infekcija** (kartais vadinama **AIDS virusų infekcija**);
  - emtricitabino, kuriuo gydomos **ŽIV** arba **hepatito B infekcijos**;
  - kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.
- ➔ Jeigu esate gydomas kuriuo nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti

- ➔ **aptarkite su savo gydytoju** Zeffix vartojimo nėštumo metu riziką ir naudą.

Be gydytojo nurodymo vaisto vartojimo nutraukti negalima.

#### **Žindymo laikotarpis**

Zeffix gali prasiskverbti į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį

- ➔ prieš vartodama Zeffix, **pasitarkite su gydytoju.**

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zeffix gali sukelti nuovargį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

- ➔ Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų kol nebūssite tikras, jog esate nepaveiktas(-a).

### **3. Kaip vartoti Zeffix**

**Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją**

Zeffix padės kontroliuoti hepatito B infekciją. Norėdami kontroliuoti infekciją ir sustabdyti ligos progresavimą, šį vaistą turite gerti kiekvieną dieną.

- ➔ **Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją ir nenutraukite Zeffix vartojimo** be gydytojo nurodymo.

### **Kiek tablečių reikia gerti?**

**Įprasta dozė yra viena Zeffix tabletė (100 mg lamivudino) vieną kartą per parą.**

Gydytojas gali skirti mažesnę dozę, jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla. Tiekiamas geriamasis Zeffix tirpalas žmonėms, kuriems reikia vartoti mažesnę už įprastą Zeffix dozę arba kurie negali nuryti tablečių.

- ➔ Jeigu yra tokių aplinkybių, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

Jeigu jau vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, vartojamo nuo ŽIV infekcijos, gydytojas ir toliau Jums skirs didesnę dozę (dažniausiai 150 mg du kartus per parą), nes Zeffix sudėtyje esančios lamivudino dozės neužtenka nuo ŽIV infekcijos. Jeigu planuojate keisti savo gydymą nuo ŽIV, tai pirmiausia aptarkite su savo gydytoju.

Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu. Zeffix galima gerti valgant arba be maisto.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zeffix dozę?**

Atsitiktinai išgėrus per daug Zeffix, mažai tikėtina, kad kils rimtų problemų. Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug šio vaisto, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, arba kreipkitės pagalbos į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

### **Pamiršus pavartoti Zeffix**

Pamiršus išgerti vaisto dozę, ją reikia išgerti iš karto prisiminus. Vėliau reikia tęsti gydymą įprasta tvarka. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą vaisto dozę.

### **Nenutraukite Zeffix vartojimo**

Nepasitarus su gydytoju, Zeffix vartojimo nutraukti negalima. Kyla rizika, kad hepatitas pasunkės (*žr. 2 skyrių*). Baigus Zeffix vartojimą, Jūsų gydytojas Jus stebės ne trumpiau kaip keturis mėnesius, ar neatsiranda kokių nors problemų. Tai reiškia, kad bus imami kraujo mėginiai ištyrimui dėl bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo, kuris gali rodyti kepenų pažeidimą.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo dažnai pranešta klinikinių Zeffix tyrimų metu, buvo nuovargis, kvėpavimo takų infekcijos, nemalonus pojūtis gerklėje, galvos skausmas, skrandžio skausmas ar nemalonus pojūtis jame, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kepenų ir raumenyse besigaminančių fermentų aktyvumo padidėjimas (*žr. toliau*).

### **Alerginės reakcijos**

-Jos pasireiškia retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Požymiai yra:

- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
- rijimo arba kvėpavimo pasunkėjimas.

- ➔ Jeigu atsiranda tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Nutraukite Zeffix vartojimą.**

### **Šalutinis poveikis, kurį (kaip manoma) sukelia Zeffix**

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (jis gali pasireikšti **daugiau kaip 1 iš 10** žmonių), kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- kai kurių kepenų fermentų (*transaminazių*) aktyvumo padidėjimas, kuris gali būti kepenų uždegimo ar pažeidimo požymis.

**Dažnas šalutinis poveikis** (jis gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 10** žmonių) yra

- raumenų mėšlungis ir raumenų skausmai;
- kurios nors kūno dalies odos išbėrimas arba dilgėlinė.

**Dažnas šalutinis poveikis**, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- raumenyse besigaminančio fermento (*kreatinfosfokinazės*) aktyvumo padidėjimas, kuris gali būti audinių pažeidimo požymis.

**Labai retas šalutinis poveikis** (jis gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) yra:

- pieno rūgšties acidozė (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje).

#### **Kitas šalutinis poveikis**

Kitas šalutinis poveikis pasireiškė labai mažai daliai žmonių, bet jo tikslus dažnis nežinomas

- raumenų audinio irimas;
- kepenų ligos pasunkėjimas nutraukus gydymą Zeffix arba gydymo metu pasireiškus hepatito B virusų atsparumui Zeffix. Tai kartais gali baigtis kai kurių žmonių mirtimi.

Šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- ląstelių, kurios dalyvauja kraujo krešėjime, skaičiaus sumažėjimas (*trombocitopenija*).

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą,**

➔ **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zeffix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ar lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Zeffix sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra lamivudinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lamivudino.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis 400, polisorbatas 80, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

### **Zeffix išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiamos 28 arba 84 Zeffix plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės.

Tabletės yra irisinio saldainio spalvos, kapsulės formos, abipus išgaubtos, vienoje pusėje įspaustas užrašas „GX CG5“.

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Gamintojas**

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Jungtinė Karalystė

### **Registruotojas**

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

ГлаксосмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

GSK Seviles 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  
receptia.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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Zeffix 5 mg/ml geriamasis tirpalas Lamivudinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zeffix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zeffix
3. Kaip vartoti Zeffix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zeffix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zeffix ir kam jis vartojamas

Zeffix veiklioji medžiaga yra lamivudinas.

#### Zeffix gydoma ilgalaikė (lėtinė) hepatito B infekcija suaugusiesiems.

Zeffix yra antivirusinis vaistas, slopinantis hepatito B virusus, kuris priklauso vaistų, *nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Hepatito B virusas užkrečia kepenis, sukelia ilgalaikę (lėtinę) kepenų infekcinę ligą ir gali sukelti kepenų pažeidimą. Zeffix gali vartoti žmonės, kurių kepenys pažeistos, bet vis dar normaliai funkcionuoja (kompensuota kepenų liga), ir kartu su kitais vaistais žmonės, kurių kepenys pažeistos ir yra sutrikusi jų funkcija (dekompensuota kepenų liga).

Gydymas Zeffix gali sumažinti hepatito B virusų kiekį organizme. Dėl to gali sumažėti kepenų pažeidimas ir pagerėti Jūsų kepenų funkcija. Ne kiekvienas žmogus vienodai reaguoja į gydymą Zeffix. Gydytojas stebės Jūsų gydymo veiksmingumą reguliariai tirdamas Jūsų kraują.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zeffix

##### Zeffix vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).
- ➔ Jeigu galvojate, kad taip yra, **kreipkitės į savo gydytoją.**

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Zeffix arba kitus panašius vaistus vartojantiems žmonėms būna didesnė sunkaus šalutinio poveikio rizika. Jums reikia žinoti apie papildomą riziką:

- jeigu kada nors sirgote kitokio tipo **kepenų liga**, pavyzdžiui, hepatitu C;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris).

➔ **Jeigu yra tokių aplinkybių, pasakykite savo gydytojui.** Vartojant vaistus, Jums gali prireikti papildomų patikrų, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos apie šią riziką **žr. 4 skyriuje.**

Be gydytojo nurodymo **Zeffix vartojimo nutraukti negalima**, nes kyla hepatito pasunkėjimo rizika. Nutraukus **Zeffix** vartojimą, Jūsų gydytojas sveikatos būklę stebės mažiausiai dar keturis mėnesius, kad patikrintų, ar nekyla kokių nors problemų. Tai reiškia, kad Jūsų gydytojas ims kraujo mėginius, kad patikrintų, ar nepadidėjo kurių nors kepenų fermentų aktyvumas, o tai gali rodyti kepenų pažeidimą. Daugiau informacijos apie tai, kaip vartoti Zeffix, žr. 3 skyriuje.

### **Apsaugokite kitus žmones**

Hepatito B infekcija užsikrečiama lytinių santykių su užsikrėtusiu žmogumi metu arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis su kitais žmonėmis injekcinėmis adatomis). Zeffix neužkerta kelio perduoti hepatito B infekciją kitiems žmonėms. Kad apsaugotumėte kitus žmones nuo užkrėtimo:

- oralinių ar prasiskverbiamųjų lytinių santykių metu **naudokite prezervatyvus**;
- **nerizikuokite užkrėsti per kraują** – pavyzdžiui, nesikeiskite injekcinėmis adatomis su kitais žmonėmis.

### **Kiti vaistai ir Zeffix**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kokių nors kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartodami Zeffix pradėsite vartoti naują vaistą, nepamirškite apie tai pasakyti savo gydytojui arba vaistininkui.

### **Kartu su Zeffix negalima vartoti šių vaistų:**

- vaistų (dažniausiai skysčių), kurių sudėtyje yra sorbitolio ir kitų cukraus alkoholių (pvz., ksilitolio, manitolio, laktitolio ar maltitolio), jeigu vartojama reguliariai;
  - kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, kuriais gydoma **ŽIV infekcija** (kartais vadinama AIDS virusų infekcija);
  - emtricitabino, kuriuo gydomos **ŽIV** arba **hepatito B infekcijos**;
  - kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.
- ➔ Jeigu esate gydomas kuriuo nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti

➔ **aptarkite su savo gydytoju** Zeffix vartojimo nėštumo metu riziką ir naudą.

Be gydytojo nurodymo vaisto vartojimo nutraukti negalima.

### **Žindymo laikotarpis**

➔ Zeffix gali prasiskverbti į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, prieš vartodama Zeffix, **pasitarkite su gydytoju.**

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zeffix gali sukelti nuovargį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

➔ Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nebūssite įsitikinę, jos esate nepaveiktas(-a).

### **Zeffix sudėtyje yra cukraus ir konservantų**

Jeigu sergate diabetu, atkreipkite dėmesį, kad kiekvienoje Zeffix dozėje (100 mg = 20 ml) yra 4 g sacharozės.

Zeffix sudėtyje yra sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Zeffix. Sacharozė gali pakenkti dantims.

Be to, Zeffix sudėtyje yra konservantų (*parahidroksibenzoatų*), kurie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

### 3. Kaip vartoti Zeffix

**Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją**

Zeffix padės kontroliuoti heptito B infekciją. Norėdami kontroliuoti infekciją ir sustabdyti ligos progresavimą, šį vaistą turite gerti kiekvieną dieną.

➔ **Reguliariai lankykitės pas savo gydytoją ir nenutraukite Zeffix vartojimo** be gydytojo nurodymo.

#### **Kiek sirupo reikia gerti?**

**Įprasta dozė yra 20 ml (100 mg lamivudino) vieną kartą per parą.**

Gydytojas gali skirti mažesnę dozę, jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla.

➔ Jeigu yra tokių aplinkybių, apie tai **pasakykite savo gydytojui.**

Jeigu jau vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, ŽIV infekcijai gydyti, gydytojas ir toliau Jums skirs didesnę dozę (dažniausiai 150 mg du kartus per parą), nes Zeffix sudėtyje esančios lamivudino dozės (100 mg) neužtenka ŽIV infekcijai gydyti. Jeigu planuojate keisti savo gydymą nuo ŽIV, tai pirmiausia aptarkite su savo gydytoju.

Zeffix galima gerti valgant arba be maisto.

**Kaip pamatuoti ir išgerti vaisto dozę, žr. po šio pakuotės lapelio 6 skyriumi esančias diagramą ir instrukcijas.**

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Zeffix dozę?**

Atsitiktinai išgėrus per daug Zeffix, mažai tikėtina, kad kils rimtų problemų. Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug šio vaisto, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, arba kreipkitės pagalbos į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

#### **Pamiršus pavartoti Zeffix**

Pamiršus išgerti vaisto dozę, ją reikia išgerti iš karto prisiminus. Vėliau reikia tęsti gydymą įprasta tvarka. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą vaisto dozę.

#### **Nenutraukite Zeffix vartojimo**

Nepasitarus su gydytoju, Zeffix vartojimo nutraukti negalima. Kyla rizika, kad hepatitas pasunkės (žr. 2 skyrių). Baigus Zeffix vartojimą, Jūsų gydytojas Jus stebės ne trumpiau kaip keturis mėnesius, ar neatsiranda kokių nors problemų. Tai reiškia, kad bus imami kraujo mėginiai ištyrimui dėl bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo, kuris gali rodyti kepenų pažeidimą.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis, apie kurį buvo dažnai pranešta klinikinių Zeffix tyrimų metu, buvo nuovargis, kvėpavimo takų infekcijos, nemalonus pojūtis gerklėje, galvos skausmas, skrandžio skausmas ar nemalonus pojūtis jame, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kepenų ir raumenyse besigaminančių fermentų aktyvumo padidėjimas (žr. *toliau*).

#### **Alerginė reakcija**

Jos pasireiškia retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Požymiai yra:

- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
- rijimo arba kvėpavimo pasunkėjimas.

➔ Jeigu atsiranda tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Nutraukite Zeffix vartojimą.**

### Šalutinis poveikis, kurį (kaip manoma) sukelia Zeffix

**Labai dažnas šalutinis poveikis**(jis gali pasireikšti daugiau kaip **1 iš 10** žmonių), kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- kai kurių kepenų fermentų (*transaminazių*) suaktyvėjimas, kuris gali būti kepenų uždegimo ar pažaidos požymis.

**Dažnas šalutinis poveikis** (jis gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 10** žmonių) yra

- raumenų mėšlungis ir raumenų skausmai;
- kurios nors kūno dalies odos išbėrimas arba dilgėlinė.

**Dažnas šalutinis poveikis**, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- raumenyse besigaminančio fermento (*kreatinfosfokinazės*) suaktyvėjimas, kuris gali būti audinių pažaidos požymis.

**Labai retas šalutinis poveikis** (jis gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) yra:

- pieno rūgšties acidozė (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje).

### Kitas šalutinis poveikis

Kiti šalutiniai poveikiai pasireiškė labai mažam skaičiui žmonių, bet jų tikslus dažnis nežinomas:

- raumenų audinio irimas;
- kepenų ligos pasunkėjimas nutraukus gydymą Zeffix arba gydymo metu pasireiškus hepatito B virusų atsparumui Zeffix. Tai kartais gali baigtis kai kurių žmonių mirtimi.

Šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra

- ląstelių, kurios dalyvauja kraujo krešėjime, skaičiaus sumažėjimas (*trombocitopenija*).

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą,**

➔ **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Zeffix

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praėjus vienam mėnesiui po to, kai pirmą kartą buvo atkimštas buteliukas, jį išmeskite.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zeffix sudėtis

Veiklioji medžiaga yra lamivudinas. Geriamojo tirpalo kiekviename mililitre yra 5 mg veikliosios medžiagos lamivudino.

Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, metilo parahidroksibenzoatas (E218), propilo parahidroksibenzoatas (E216), citrinų rūgštis, propilenglikolis, natrio citratas, dirbtinės braškių ir bananų skonio medžiagos bei išgrynintas vanduo.

### Zeffix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zeffix geriamasis tirpalas tiekiamas supiltas į balto polietileno buteliukus su vaikų neatidaruomu uždoriu, sudėtus kartono dėžutėse. Geriamasis tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, braškių ir bananų skonio. Viename buteliuke yra 240 ml tirpalo, kurio koncentracija – 5 mg/ml. Pakuotėje yra geriamojo tirpalo aplikatorius ir aplikatoriaus adapteris, kurį prieš vartojimą reikia įvirtinti buteliuke.

### Gamintojas

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

### Registruotojas

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

arba

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

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

**Κύπρος**  
GlaxoSmithKline Cyprus Ltd

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Sverige**  
GlaxoSmithKline AB

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

**Latvija**

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

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

**United Kingdom**

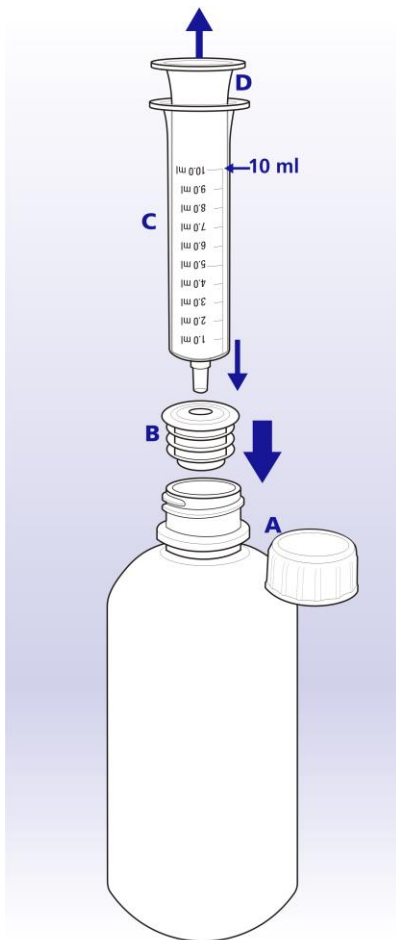
GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Kaip pamatuoti ir išgerti vaisto dozę



Kad tiksliai pamatuotumėte dozę, naudokite pakuotėje kartu tiekiamą geriamojo tirpalo aplikatorių (*taip pat žr. 3 skyrių*).

Pilname aplikatoriuje yra **10 ml tirpalo**.

- 1 Nuimkite vaikų neatidaromą buteliuko dangtelį (A).** Jį saugiai padėkite.
- 2 Laikykite buteliuką. Adapterį (B) tvirtai įspauskite į buteliuko kaklelį, kol nustos judėti.**
- 3 Į adapterį tvirtai įspauskite aplikatorių (C).**
- 4 Buteliuką apverskite.**
- 5 Traukite aplikatoriaus stūmoklį (D), kol į aplikatorių įtrauksite pirmąją visos dozės dalį.**
- 6 Apverskite buteliuką atgal į normalią padėtį. Ištraukite aplikatorių iš adapterio.**
- 7 Įkiškite aplikatorių į burną taip, kad aplikatoriaus galiukas būtų nukreiptas į vidinę skruosto dalį. Lėtai stumkite stūmoklį, kad spėtumėte nuryti. Nestumkite per greitai, kad tirpalo srovė netrykštų link gerklės, nes galite užspringti.**
- 8 Kartokite nuo 3 iki 7 veiksmus** tokiu pat būdu, kol išgersite visą dozę. Pavyzdžiui, jeigu Jums paskirta 20 ml dozė, turite išgerti 2 pilnus aplikatorius vaisto.
- 9 Ištraukite aplikatorių iš buteliuko ir kruopščiai išplaukite** švariu vandeniu. Leiskite visiškai išdžiūti prieš kitą vartojimą. Adapterį palikite buteliuke.
- 10 Buteliuką sandariai uždarykite dangteliu.**