

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEFFIX 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Kermakaramellin värisiä, kalvopäällysteisiä, kapselin mallisia, kaksoiskuperia, mitat noin 11 mm x 5mm, kaiverrus ”GX CG5” toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zeffix on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuispotilaille, joilla on:

- kompensoitu maksatauti ja merkkejä viruksen aktiivisesta lisääntymisestä, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-arvot ja histologisia merkkejä aktiivisesta maksatulehduksesta ja/tai fibroosista. Lamivudiinihoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoista antiviraalista lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).
- dekompensoitu maksatauti, yhdistelmänä sellaisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Zeffix-hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset

Suosittelu Zeffix-annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus, lamivudiinia tulee käyttää aina yhdessä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa. Näin voidaan pienentää resistenssivaaraa ja vähentää virusten määrää nopeasti.

Hoidon kesto

Suotuisinta hoidon kesto ei tunneta.

- Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ilman kirroosia, virologisen relapsin vaaran vähentämiseksi hoitoa tulee jatkaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun HBeAg-serokonversio (HBeAg:tä ja HBV DNA:ta ei havaita, HBeAb havaitaan) on vahvistettu tai HBsAg-serokonversioon saakka tai kunnes teho heikkenee (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT ja HBV DNA -tasojat tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen, jotta havaitaan mahdollinen myöhäinen virologinen relapsi.

- Potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen (“pre-core mutantti”) krooninen hepatiitti B-infektio ilman kirroosia, hoitoa tulee jatkaa ainakin kunnes tapahtuu HB-serokonversio tai kun tehon havaitaan heikenneen. Jos hoito jatkuu pitkään, suositellaan, että hoidon sopivuus arvioidaan säännöllisesti, jotta varmistutaan, että hoidon jatkaminen potilaalle on edelleen perusteltua.
- Hoidon lopettamista potilailla, joilla on kompensoitumaton maksatauti tai kirroosi ja potilailla, jotka ovat saaneet maksansiirron, ei suositella (ks. kohta 5.1).

Jos lamivudiinihoito keskeytetään, potilaita on seurattava määrääjain hepatiitin mahdollisen uusiutumisen varalta. (ks. kohta 4.4).

Kliininen resistenssi

Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, YMDD- (tyrosiini-metioniini-aspartaatti-aspartaatti) mutantin HBV:n kehittyminen voi heikentää lamivudiinilla saatavaa terapeutista vastetta, mistä osoituksena HBV DNA:n määrä lisääntyy ja ALAT-arvo nousee aikaisemmista hoidon aikaisista arvoista. Jos seerumin HBV DNA:n määrä pysyy mitattavalla tasolla vielä 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen, lamivudiinia monoterapiana saaville potilaille on resistenssiriskin vähentämiseksi harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten toiminnan häiriöt

Pienentyneen puhdistuman johdosta seerumin lamivudiinipitoisuudet (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tämän vuoksi pienennettävä potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on alle 50 ml/min. Kun tarvittava annos on alle 100 mg vuorokaudessa, on käytettävä Zeffix oraalliliuosta (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Zeffixin annostus potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Glomerulussuodosnopeus ml/min	Ensimmäinen Zeffix-oraaliliuos -annos*	Ylläpitoannos kerran vrk:ssa
30 - < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 - < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 - < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix oraalliliuos, jossa on 5 mg/ml lamivudiinia

Tiedot hemodialyysipotilaista (jotka käyvät enintään 4 tunnin dialyysissä 2–3 kertaa viikossa) osoittavat, että kreatiniinipuhdistuman mukaan pienennettyyn lamivudiiniannokseen ei tarvitse dialyysin vuoksi tehdä muita muutoksia.

Maksan toiminnan häiriöt

Tiedot potilaista, joilla on maksan toiminnan häiriöitä, myös sellaisista potilaista, joiden maksan toiminnanvajausta on niin vaikea, että he odottavat maksansiirtoa, osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, ja joita hoidetaan tai aiotaan hoitaa antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion

hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Läkkäät

Läkkäillä potilailla normaaliin ikääntymiseen liittyvällä munuaistoiminnan vähenemisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lamivudiinialtistukseen paitsi potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Zeffixin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zeffix voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitin pahenemisvaiheet

Pahenemisvaiheet hoidon aikana

Kroonisessa hepatiiti B -infektiossa spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä ja niihin liittyy ohimeneviä seerumin ALAT-arvojen nousuja. Antiviraalihoidon aloittamisen jälkeen seerumin ALAT-arvo voi nousta joillakin potilailla seerumin HBV DNA:n vähentyessä. Kompensoitua tautia sairastavilla potilailla näihin seerumin ALAT-arvojen nousuihin ei yleensä ole liittynyt seerumin bilirubiinitason nousua tai merkkejä dekompensoidusta maksataudista.

Pitkäaikaishoidossa on havaittu HBV-kantoja, joiden herkkyys lamivudiinille on vähentynyt (YMDD-mutantti HBV). Joillakin potilailla YMDD-mutantti HBV:n kehittyminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä havaitaan ensisijassa ALAT-arvojen nousuista ja HBV DNA:n uudelleen ilmaantumisesta (ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on YMDD-mutantti HBV, on harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Pahenemisvaiheet hoidon lopettamisen jälkeen

Hepatiitin akuuttia pahenemista on havaittu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:n lääkähoidon. Tämä ilmenee yleensä seerumin ALAT-arvojen nousuna ja uudelleen havaittavana HBV DNA:na. Kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa, joissa ei jälkiseuranta-aikana annettu lääkkeitä, hoidon jälkeiset ALAT-arvojen nousut (yli kolmenkertaisiksi lähtöarvosta) olivat yleisempiä lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (21 %) kuin plaseboa saaneilla potilailla (8 %). Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvojen nousuun liittyi bilirubiinitasojen nousu, oli pieni ja samanlainen molemmissa tutkimusryhmissä (ks. Taulukko 3 kohdassa 5.1). Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla suurin osa hoidonjälkeisistä ALAT-arvojen nousuista tapahtui 8–12 viikkoa hoidon jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksia taudin paheneminen pysähtyi itsestään, mutta myös kuolemantapauksia on ollut. Jos Zeffix-hoito lopetetaan, potilaita on seurattava säännöllisesti sekä kliinisesti että maksan toimintaa kuvaavien tutkimusten perusteella (ALAT ja bilirubiinipitoisuudet) vähintään neljän kuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen kuvan mukaan.

Pahenemisvaiheet potilailla, joilla on kompensoitumaton kirroosi

Elinsiirtopotilaat ja potilaat, joilla on kompensoitumaton kirroosi, ovat alttiimpia aktiiviselle virusreplikaatiolle. Näiden potilaiden maksan lähes olemattoman toiminnan vuoksi maksatulehduksen aktivoituminen lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen tai lääkityksen tehon menetys hoidon aikana voivat aiheuttaa vakavan ja jopa hengenvaarallisen vajaatoiminnan. Näiden potilaiden hepatiitti B:hen liittyviä kliinisiä, virologisia ja serologisia parametreja, maksan ja munuaisten toimintaa ja antiviraalisen lääkityksen vastetta on seurattava hoidon aikana (vähintään joka kuukausi) ja jos hoito jostakin syystä lopetetaan, vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Seurattavia laboratorioarvoja ovat vähintään seuraavat: seerumin ALAT, bilirubiini, albumiini, veren ureatyyppi, kreatiniini ja virologinen status: HBV antigeeni/vasta-aine, ja seerumin HBV DNA pitoisuudet, jos mahdollista. Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriöitä hoidon aikana tai sen jälkeen, on seurattava tarpeen mukaan useammin.

Lamivudiinihoidon uudelleen aloittamisen hyödyistä on vielä liian vähän tietoa potilailla, joille kehittyi merkkejä hepatiitin uusimisesta hoidon jälkeen.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Imeväisillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia), metaboliset häiriöt (hyperlipasemia). Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä on raportoitu (hypertonia, kouristukset, poikkeava käytös). Neurologiset häiriöt voivat olla joko ohimeneviä tai pysyviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat *in utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ja heidät on tutkittava mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan tähän viittaavia löydöksiä tai oireita.

Pediatriset potilaat

Lamivudiinia on annettu lapsille (2-vuotiaille ja sitä vanhemmille) ja nuorille, joilla on kompensoitu krooninen hepatiitti B. Puutteellisista tiedoista johtuen lamivudiinin antamista tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 5.1).

Delta-hepatiitti tai hepatiitti C

Lamivudiinin tehoa potilailla, joilla on myös deltahepatiitti tai hepatiitti C, ei ole varmistettu ja varovaisuutta suositellaan.

Immunosuppressiivihoido

Lamivudiinin käytöstä on vähän tietoa HBeAg-negatiivisilla (pre core mutanteilla) potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien syövän lääkehoito. Lamivudiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Seuranta

Zeffix-hoitoa saavia potilaita on seurattava säännöllisesti. Seerumin ALAT-arvot ja HBV DNA on mitattava kolmen kuukauden välein ja HBeAg kuuden kuukauden välein.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilaille, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat tai joille suunnitellaan antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion

hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Hepatiitti B -infektion hoitoon käytettävä tavanomainen 100 mg:n lamivudiiniannos ei sovellu potilaille, jotka saavat HIV-tartunnan tai potilaille, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B sekä HIV. Jos potilaalle, jolla on diagnosoimaton tai hoitamaton HIV-infektio, määrätään hepatiitti B:n hoitoon suositeltu annos lamivudiinia, on seurauksena todennäköisesti nopeasti ilmaantuva resistenssi ja hoitovaihtoehtojen rajautuminen. Tämä johtuu subterapeuttisesta annoksesta sekä sopimattomasta monoterapiasta HIV-infektion hoitoon. HIV-testausta ja -neuvontaa tulee tarjota kaikille potilaille ennen lamivudiinihoidon aloittamista hepatiitti B:n hoitoon sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Hepatiitti B:n tartuttaminen

Hepatiitti B -infektion tartumisesta äidistä sikiöön lamivudiinihoitoa saavilla raskaana olevilla naisilla on saatavilla rajoitetusti tietoa. Imeväisten immunisoimiseksi hepatiitti B -virusta vastaan on noudatettava tavanomaisia hoitokeinoja.

Potilaille on syytä kertoa, että lamivudiinihoidon ei ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -infektion tarttumista muihin ja sen vuoksi hoidonkin aikana on noudatettava asianmukaisia varotoimia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Zeffixiä ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta ja plasman proteiineihin sitoutumisesta sekä erittymisestä lähes yksinomaan muuttumattomana lääkeaineena munuaisten kautta.

Lamivudiini erittyy pääosin aktiivisen orgaanisen kationierityksen kautta. Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa tulisi ottaa huomioon varsinkin, kun lääkkeen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatitietie on aktiivinen munuaiseryitys orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet (esim. ranitidiini, simetidiini) erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta, ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Aineilla, jotka erittyvät pääosin joko aktiivisen orgaanisten anionien kuljetusjärjestelmän kautta tai suodattamalla munuaiskeräsistä, ei todennäköisesti ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Trimetopriimisulfametoksatsolin (160 mg + 800 mg) antaminen samanaikaisesti lamivudiinin kanssa lisäsi lamivudiinialtistusta noin 40 %. Lamivudiinilla ei ollut vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Lamivudiiniannostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt.

Plasman tsidovudiinipitoisuudessa C_{\max} havaittiin nousu (28 %), kun tsidovudiinia annettiin yhdessä lamivudiinin kanssa. Kokonaisaltistus (määriteltynä AUC:nä) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ollut vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan. (ks. kohta 5.2).

Samanaikaisesti annetuilla Lamivudiinilla ja alfa-interferonilla ei ole farmakokineettistä interaktiota. Potilailla, jotka saivat samanaikaisesti lamivudiinin kanssa yleisesti käytettyjä immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiinia), ei havaittu kliinisesti merkittäviä haitallisia interaktioita. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Emitrisitabiini

Yhtäläisyyksien vuoksi Zeffixiä ei tulisi annostella toisten sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, yhteydessä. Lisäksi, Zeffixiä ei tulisi ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4.)

Kladribiini

In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sorbitoli

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen (aikuisten vuorokausiannos HIV:n hoidossa) samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa (AUC_{∞}) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin C_{\max} -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Zeffixin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HBV-virusmäärän seuranta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa nähtiin lisääntynyt aikaisten sikiökuolemien määrä kaniineilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on osoitettu läpäisevän ihmisen istukan.

Antiretroviraalisesta raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) saaduissa ihmisiä koskeissa tiedoissa yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä sikiön epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/imeväiseseen. Alle 1 % näistä naisista oli saanut hoitoa HBV-infektioon, kun taas suurin osa oli saanut hoitoa HIV-infektioon suuremmilla annoksilla ja muilla samanaikaisilla lääkkeillä. Zeffixiä voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Imetys

Tietoa on yli 200 lamivudiinia HIV:n hoitoon saaneesta äiti/lapsi -parista. HIV:n hoitoa saaneiden äitien rintaruokittujen lasten lamivudiinipitoisuudet seerumissa ovat hyvin pieniä (alle 0,06–4 % äidin seerumin lamivudiinipitoisuuksista). Pitoisuus laskee progressiivisesti mittaamattomille tasoille, kun rintaruokitut lapset saavuttavat 24 viikon iän. Rintaruokitun lapsen nielemän lamivudiinin kokonaismäärä on hyvin pieni ja sen vuoksi se saa todennäköisesti aikaan altistuksia, joilla on suboptimaalinen antiviraalinen teho. Äidin hepatiitti B -infektio ei ole vasta-aihe imettämiselle, jos

lapsi saa syntyessään riittävän suojan hepatiitti B:n estämiseksi. Ei myöskään ole todisteita siitä, että rintamaidon vähäiset lamivudiinimäärät aiheuttaisivat rintaruokitulle lapselle haittavaikutuksia. Sen vuoksi lamivudiinia HBV-infektion hoitoon saavat äidit voivat harkita imettämistä ottaen huomioon imetyksestä lapselle koituvan hyödyn ja lääkehoidosta äidille olevan hyödyn. Jos HBV siirtyy äidistä lapseen ennaltaehkäisevistä varotoimista huolimatta, on syytä harkita imettämisen lopettamista, jotta lapselle ei kehity lamivudiinille resistenttejä mutantteja.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä lisääntymiskokeissa ei ole havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3)

Mitokondrion toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia vaurioita mitokondriolle. Mitokondrion toimintahäiriöitä on raportoitu imeväisillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai postnataalisesti nukleosidianalogeille (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että lamivudiinihoidon aikana on raportoitu yleistä huonovointisuutta ja väsymystä. Potilaan kliininen tila ja lamivudiinin haittavaikutusprofiili tulee pitää mielessä, kun arvioidaan potilaan kykyä aja autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia esiintyi yhtä paljon plaseboa ja lamivudiinia saaneilla potilailla (ALAT- ja kreatiiniinikinaasiarvoja lukuun ottamatta, ks. alla). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat huonovointisuus ja väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävät nenänielu- ja kurkkutuntemukset, päänsärky, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Taulukoidut haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuusluokat on annettu vain niille haittavaikutuksille, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti aiheutuneen lamivudiinista. Ilmaantuvuudet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten ilmaantuvuusluokat perustuvat pääosin kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 1 171 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta, jotka saivat lamivudiinia 100 mg annoksella.

veri ja imukudos	
tuntematon	trombosytopenia
aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin harvinainen	maitohappoasidoosi
immuunijärjestelmä	
harvinainen	angioödeema
maksa ja sappi	
hyvin yleinen	ALAT-arvojen nousu (ks. kohta 4.4)
Hepatiitin pahenemista, mikä on havaittu ensisijassa ALAT-arvojen nousuna, on raportoitu hoidon aikana ja lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat tapaukset ovat olleet itsestään rajoittuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksiakin on ollut erittäin harvoin (ks. kohta 4.4).	
iho ja ihonalainen kudos	

yleinen	ihottuma, kutina
luusto, lihakset ja sidekudos	
yleinen	kreatiinikinaasiarvon nousu
yleinen	lihaskivert, mukaan lukien myalgia ja krampit*
tuntematon	rabdomyolyyysi

* Faasin III tutkimuksissa ilmaantuvuus lamivudiiniryhmässä ei ollut suurempi kuin plaseboryhmässä.

Pediatriset potilaat

Vähäisen 2 - 17 -vuotiaista lapsista saatavilla olevan tiedon perusteella ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä aikuisiin verrattuna.

Muut erityisryhmät

HIV-potilailla on raportoitu pankreatiittitapauksia ja perifeeristä neuropatiaa (parestesioita) vaikka yhteyttä lamivudiinihoitoon ei olekaan voitu varmistaa. Kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla tapauksia oli saman verran plasebolla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutusosiossa listattuja haittoja lukuun ottamatta, lamivudiinin akuutin yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä – systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF05

Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on antiviraalinen lääkeaine, joka on erittäin tehokas hepatiitti B -virusta vastaan kaikissa tutkituissa solulinjoissa ja kokeellisesti infektoiduissa eläimissä.

Sekä infektoidut että infektoidumattomat solut metaboloivat lamivudiinin trifosfaatiksi (TP), joka on emoyhdisteen aktiivinen muoto. Trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika maksasoluissa on 17–19 tuntia *in vitro*. Lamivudiini-TP toimii hepatiitti B -viruksen polymeraasin substraattina.

Viruksen DNA:n muodostuminen keskeytyy, kun lamivudiini-TP:n liittämistä ketjuun seuraa ketjun päättäminen.

Lamivudiini-TP ei häiritse solun normaalia deoksinukleotidimetaboliaa. Se estää nisäkkäiden alfa ja beta DNA polymeraasia vain heikosti. Lisäksi lamivudiini-TP vaikuttaa vain vähän nisäkkään solun DNA:n koostumukseen.

Tutkimuksissa, jotka liittyivät lääkeaineen mahdollisiin vaikutuksiin mitokondrion rakenteeseen, DNA:n koostumukseen ja toimintaan, lamivudiini ei ollut merkittävästi toksinen. Sen kyky alentaa mitokondrion DNA-pitoisuutta on hyvin pieni, se ei sitoudu mitokondrion DNA:han pysyvästi eikä se toimi mitokondrion DNA gammapolymeraasin estäjänä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja kompensoitu maksasairaus

Kontrolloiduissa tutkimuksissa vuoden kestänyt lamivudiinihoito vähensi HBV DNA:n replikaatiota merkittävästi [34 - 57 %:lla potilaista määrät alittivat mitattavan tason (Abbott Genostics liuoshybridisaatiotesti, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalisoi ALAT-arvoja (40 - 72 %:lla potilaista), sai aikaan HBeAg-serokonversion (ei HBeAg:tä ja HBV DNA -määrät alle mitattavan tason HBeAb määrittelyksellä [tavanomaisella määrittämenetelmällä] 16 - 18 %:lla potilaista) ja paransi histologista kuvaa (38 - 52 %:lla potilaista Knodellin histologista aktiviteettia mittaava indeksi laski ≥ 2 pistettä) ja vähensi fibroosin kehittymistä (3 - 17 %:lla potilaista) ja kehittymistä kirroosiksi.

Lamivudiinihoidon jatkaminen vielä kahdella vuodella niillä potilailla, joilla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota kontrolloidun tutkimuksen ensimmäisen vuoden aikana, sai aikaan fibroosin paranemista edelleen. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV, 50 %:lla (41/82) potilaista maksatulehduksessa tapahtui paranemista ja 71 %:lla (40/57) niistä potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä. Fibroosin paranemista tapahtui 63 %:lla (19/30) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja 50 %:lla (22/44) potilaista, joilla oli tämä mutantti. Viidellä prosentilla (3/56) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja kolmellatoista prosentilla (11/82) potilaista, joilla oli YMDD-mutanttia, maksatulehdus paheni verrattuna ennen hoitoa vallinneeseen tilanteeseen. Tauti eteni kirroosiksi 6 %:lla (4/69) potilaista, joilla oli YMDD-mutantti, mutta ei yhdelläkään, jolla ei ollut tätä mutanttia.

Aasialaisilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (NUCB3018) HBeAg-serokonversio tapahtui 48 %:lla (28/52) potilaista ja ALAT-arvot normalisoituivat 47 %:lla (15/32) potilaista viiden vuoden hoidon loppuun mennessä. HBeAg-serokonversiota tapahtui enemmän potilailla, joilla oli kohonneet ALAT-arvot; 77 %:lla (20/26) potilaista joilla ALAT-arvo oli ennen hoitoa > 2 x normaaliarvon yläraja, tapahtui serokonversio. Viiden vuoden lopussa kaikkien potilaiden HBV DNA-tasot olivat alle mitattavan tason tai alempia kuin ennen hoitoa.

Yhteenveto tutkimustuloksista YMDD mutanttistatukseen mukaan esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Viiden vuoden hoidon tehokkuus YMDD-statuksen mukaan (aasialainen tutkimus) NUCB3018

YMDD-status	potilaita, % (lkm)	
	YMDD ¹	ei-YMDD ¹
<u>HBeAg serokonversio</u>		
- kaikki potilaat	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALAT-lähtöarvo ≤ 1 x normaalin yläraja	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALAT-lähtöarvo > 2 x normaalin yläraja	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV DNA ei mitattavissa</u>		
- lähtöarvo ²	5 (2/40)	6 (1/18)
- viikko 260 ³ negatiivisia	8 (2/25)	0

positiivisia < lähtöarvo	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivisia > lähtöarvo	0	0
<u>ALAT-arvon normalisoituminen</u>		
- lähtöarvo normaali	28 (11/40)	33 (6/18)
yli normaalin	73 (29/40)	67 (12/18)
- viikko 260 normaali	46 (13/28)	50 (2/4)
yli normaalin < lähtöarvo	21 (6 /28)	0
yli normaalin > lähtöarvo	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 Potilaat määriteltiin YMDD-mutanteiksi, jos heillä oli $\geq 5\%$ YMDD-mutantti HBV missä tahansa vuotuisessa mittauksessa 5-vuotiskauden aikana. Potilaat määriteltiin kuuluvaksi ei-YMDD-ryhmään, jos $> 95\%$ HBV:stä oli villiä kantaa kaikissa vuosittaisissa mittauksissa 5-vuotisen tutkimusjakson aikana.
- 2 Abbott Genostics liuoshiybridisaatiomääritys (LLOD $< 1,6$ pg/ml)
- 3 Chiron Quantiplex määritys (LLOD 0,7 Meq/ml)

YMDD-statuksen mukaista vertailevaa tietoa oli myös käytettävissä, mutta vain kolmeen vuoteen saakka. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV 46 %:lla (18/39) nekroottis-tulehduksellinen aktiiviteetti oli vähentynyt ja 23 %:lla (9/39) lisääntynyt. Potilailla, joilla ei ollut YMDD-mutanttia 74 %:lla (20/27) oli nekroottis-tulehduksellisen aktiiviteetin vähenemistä ja 7 %:lla (2/27) tapahtui huononemista.

HBeAg-serokonversion jälkeen serologinen vaste ja kliininen remissio ovat yleensä pysyviä lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Relapsi serokonversion jälkeen on kuitenkin mahdollinen. Pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa potilailla, joilla oli tapahtunut serokonversio ja jotka lopettivat lamivudiinihoidon, 39 %:lla potilaista tapahtui virologinen relapsi myöhään. Sen vuoksi HbeAg-serokonversion jälkeen potilaita on ajoittain tutkittava serologisen ja kliinisen vasteen jatkuvuuden varmistamiseksi. Potilaille, joilla serologinen vaste ei säily, on syytä harkita hoidon uudelleenaloittamista joko lamivudiinilla tai jollakin muulla antiviraalilla, jotta HBV saadaan uudelleen kliinisesti hallintaan.

Potilailla, joita seurattiin enintään 16 viikon ajan sen jälkeen, kun he olivat lopettaneet vuoden hoidon, ALAT-arvojen kohoaminen oli yleisempää niillä, jotka olivat saaneet lamivudiinia kuin potilailla, jotka olivat saaneet plaseboa. Taulukossa 2 esitetään hoidon jälkeisten ALAT-arvojen nousu viikkojen 52 ja 68 välillä potilailla, jotka lopettivat lamivudiinin viikon 52 kohdalla ja saman tutkimuksen potilailla, jotka saivat plaseboa koko hoitojakson ajan. Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvot ja niihin liittyen bilirubiiniarvot nousivat, oli pieni. Osuus oli samanlainen lamivudiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

Taulukko 3: ALAT-arvojen kohoaminen hoidon jälkeen 2 plasebokontrolloidussa aikuistutkimuksessa

Epänormaali arvo	potilaat, joilla kohonnut ALAT/ potilaat, joista havaintoja*	
	lamivudiini	plasebo
ALAT ≥ 2 x lähtöarvo	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT ≥ 3 x lähtöarvo ⁺	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT ≥ 2 x lähtöarvo ja ALATin arvo > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)

ALAT ≥ 2 x lähtöarvo; ja bilirubiini > 2 x normaalin yläraja ja ≥ 2 x lähtöarvo	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)
---	---------------	---------------

* kukin potilas voi esiintyä yhdessä tai useammassa ryhmässä

+ verrattavissa WHO:n luokituksen toksisuusluokkaan 3

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio

Alustavat tiedot osoittavat, että lamivudiinin teho potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio on samanlainen kuin potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen hepatiitti B -infektio. 71 %:lla potilaista HBV DNA:n määrä laski alle mitattavan tason, 67 %:lla potilaista ALAT normalisoitui ja 38 %:lla Knodellin histologista aktiivisuutta mittaava indeksi parani vuoden hoidon jälkeen. Kun lamivudiinihoito lopetettiin, suurimmalla osalla potilaista (70 %) virustuotanto alkoi uudestaan. Tietoa on myös HBeAg-negatiivisilla potilailla tehdystä lamivudiinihoidon jatkotutkimuksesta (NUCAB3017). Tässä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen ALAT-arvot normalisoituiivat 43 %:lla (30/69) ja HBV DNA -arvot laskivat alle mitattavan tason 47 %:lla (32/68) potilaista ja nekroottistulehduksellista aktiviteettia mittaavat arvot paranivat 37 %:lla (18/49) potilaista. Potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä 64 %:lla (14/22) nekroottistulehduksellinen asteikko parani ja 5 %:lla (1/22) huononi hoitoa edeltäneestä tilanteesta. Potilaista, joilla oli mutanttia, 15 %:lla (4/26) nekroottis-tulehduksellinen arvo parani ja 31 %:lla (8/26) huononi hoitoa edeltäneestä. Yhdelläkään potilaalla kummassakaan ryhmässä tauti ei edennyt kirroosiksi.

YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen yleisyys ja sen vaikutus hoitovasteeseen

Lamivudiinihoitoa saa aikaan YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen noin 24 %:lla potilaista vuoden hoidon jälkeen. Osuus kasvaa 69 %:iin viiden vuoden hoidon jälkeen. YMDD-mutantin HBV:n kehittymiseen liittyy joillakin potilailla heikentynyt hoitovaste, mitä osoittaa HBV:n DNA-pitoisuuksien nousu ja ALAT-arvojen kohoaminen aikaisemmista hoidon aikana mitatuista arvoista, hepatiitin pahenemista kuvaavien merkkien ja oireiden kehittyminen ja/tai maksan nekroottis-tulehduksellisten arvojen huononeminen. YMDD-mutantin HBV-riskin vuoksi, ei ole asianmukaista jatkaa lamivudiinia monoterapiana potilaille, joilla seerumin HBV DNA:n määrä on mitattavalla tasolla 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavat potilaat, joilla oli YMDD-mutanttia HBV:tä ja kompensoitu maksasairaus (NUC20904) ja joilla virologinen ja biokemiallinen vaste lamivudiinille oli heikentynyt (n = 95), adefoviiridipivoksiilin lisääminen 100 mg -lamivudiinilääkitykseen annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi sai aikaan keskimääräisen HBV DNA:n vähenemisen 4,6 log₁₀ kopiolla/ml verrattuna keskimääräiseen 0,3 log₁₀ kopiota/ml lisäykseen potilailla, jotka saivat lamivudiinihoitoa. ALAT-arvot normalisoituiivat 31 %:lla (14/45) potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa ja 6 %:lla (3/47) pelkkää lamivudiinia saaneista. Virusten määrä pysyi yhdistelmähoitolla pienenä (seurantatutkimus NUC20917) toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104. Potilaiden virologinen ja biokemiallinen vaste parani jatkuvasti tänä aikana.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin, mitkä tekijät vaikuttavat HBV DNA:n läpilyönteihin, 159 aasialaista HBeAg-positiivista potilasta sai lamivudiinia ja heitä seurattiin keskimäärin melkein 30 kuukautta. Niillä potilailla, joilla oli yli 1000 HBV DNA -kopiota/ml kuuden kuukauden (24 viikon) lamivudiinihoidon kohdalla oli 63 % todennäköisyys kehittää YMDD-mutantti verrattuna 13 %:iin potilailla, joilla oli alle 1 000 HBV DNA -kopiota/ml 24 viikon lamivudiinihoidon jälkeen (NUCB3009 ja NUCB3018).

Kokemus potilaista, joilla on kompensoitumaton maksasairaus

Plasebokontrolloituja tutkimuksia ei ole katsottu sopiviksi potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus eikä niitä ole tehty. Kontrolloimattomissa tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin ennen maksansiirtoa ja sen aikana, HBV DNA:n määrä saatiin pidetyksi tehokkaasti alhaalla ja ALAT-arvot normalisoituiivat. Kun lamivudiinihoitoa jatkettiin maksansiirron jälkeen, siirännäisen HBV-re-infektoitumista tapahtui vähemmän, HBsAg-negatiivisuus lisääntyi ja vuoden hengissäpysymismäärä oli 76–100 %.

Kuten olettaa saattaa, samanaikaisen immunosuppression vuoksi YMDD mutantti lisääntyi 52 viikon hoidon jälkeen nopeammin (36 % - 64 %) maksansiirtopotilailla kuin immuunivasteeltaan normaaleilla kroonisesta hepatiitti B:stä kärsivillä potilailla (14 % - 32 %).

40 potilasta (HBeAg-negatiivista tai -positiivista), joilla oli dekompensoitu maksatauti tai uusiutuva HBV-infektio maksansiirron jälkeen ja YMDD-mutantti osallistui myös tutkimuksen NUC20904 avoimeen osaan. Kun lääkitykseen 100 mg/vrk lamivudiinia lisättiin 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi, keskimääräinen HBV DNA:n väheneminen oli 4,6 log₁₀ kopiota/ml. Myös maksafunktion paranemista nähtiin vuoden hoidon jälkeen. Virussuppressio säilyi yhdistelmähoidolla tällä tasolla toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104 (seurantatutkimus NUC20917). Suurimmalla osalla potilaista maksan toimintaa kuvaavat parametrit pysyivät parempina ja potilaat hyötyivät hoidosta edelleen kliinisesti.

Kokemus krooninen hepatiitti B -infektiopotilaista, joilla on pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi
Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 651 potilasta, joilla oli kliinisesti kompensoitunut krooninen hepatiitti B -infektio ja histologisesti varmennettu fibroosi tai kirroosi, lamivudiinihoito (joka kesti keskimäärin 32 kuukautta) vähensi taudin yleistä etenemistä merkittävästi (34/436, 7,8 % lamivudiini ja 38/215, 17,7 % plasebo, p = 0,001). Tätä osoittaa niiden potilaiden osuuden merkittävä väheneminen, joilla oli kohonneet Child-Pugh-arvot (15/436, 3,4 % ja 19/215, 8,8 %, p = 0,023) tai joille kehittyi maksasolukarsinooma (17/436, 3,9 % ja 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Lamivudiiniryhmässä tauti eteni enemmän potilailla, joilla oli YMDD-mutanttia HBV DNA:ta (23/209, 11 %) kuin potilailla, joilla ei ollut tätä mutanttia (11/221, 5 %). Tauti eteni kuitenkin vähemmän lamivudiiniryhmän YMDD-potilailla kuin plaseboryhmässä (23/209, 11 % ja 38/214, 18 %). Vahvistettu HBeAg-serokonversio tapahtui 47 %:lla (118/252) lamivudiinia saaneista potilaista. 93 % (320/345) potilaista, jotka saivat lamivudiinia muuttui HBV DNA -negatiiviseksi (VERSANT [versio 1], bDNA-koe, LLOD < 0,7 MEq/ml) tutkimuksen aikana.

Kokemus lapsista ja nuorista

Lamivudiinia annettiin lapsille ja nuorille, joilla oli kompensoitu krooninen hepatiitti B -infektio, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 286 2 - 17-vuotiaista potilasta. Suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli hyvin lievä hepatiitti B. Annosta 3 mg/kg kerran vuorokaudessa (korkeintaan 100 mg vuorokaudessa) annettiin 2-11 -vuotiaille lapsille ja annosta 100 mg kerran vuorokaudessa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Annoksen oikeellisuus on vielä vahvistettava. HBeAg-serokonversioiden (HBeAg:n ja HBV DNA:n häviäminen HBeAb-määrityksellä) määrissä ei näillä potilailla ollut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboryhmän ja lamivudiiniryhmän välillä (osuudet vuoden kuluttua olivat 13 % (12/95) plasebolla vs 22 % (42/191) lamivudiinilla; p = 0.057). HBV:n YMDD-mutanttia esiintyi yhtä paljon kuin aikuisilla, vaihdellen 19 %:sta viikon 52 kohdalla korkeimmillaan 45 %:iin potilailla, joilla hoitoa oli jatkettu keskeytyttäen 24 kuukauden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin suolistosta ja oraalisesti annetun lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on normaalisti 80–85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (T_{max}) huippupitoisuuteen seerumissa (C_{max}) on noin 1 tunti. Terapeuttisilla annostasoilla, 100 mg kerran vuorokaudessa, C_{max} on noin 1,1–1,5 µg/ml ja alimmat arvot 0,015–0,020 µg/ml.

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruoan kanssa johtaa pidempään T_{max} -aikaan ja alempaan huippupitoisuuteen (alenee enimmillään 47 %:lla). Lamivudiinin hyötyosuuteen ruoalla ei kuitenkaan ole vaikutusta (AUC:llä mitattuna) ja sen vuoksi lamivudiini voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakautumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu albumiiniin vain rajoitetusti.

On olemassa vähäistä tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen ja seerumin lamivudiinipitoisuussuhde 2–4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12.

Biotransformaatio

Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metabolisten lääkeaineinteraktioiden todennäköisyys on pieni, mikä johtuu vähäisestä maksametaboliasta (5–10 %) ja vähäisestä sitoutumisesta proteiiniin.

Eliminaatio

Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,3 l/h/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Pääosa lamivudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan suodattamalla munuaiskeräsistä sekä aktiivisen erityksen kautta (orgaaninen kationikuljetusjärjestelmä). Noin 70 % lamivudiinista erittyy munuaisten kautta.

Erityisryhmät

Tutkimukset potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten toiminnanvajausta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvajauksella ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Maksansiirtopotilaista saadut rajoitetut tiedot osoittavat, että heikentyneellä maksan toiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan, mikäli potilaalla ei ole samanaikaisesti munuaisten toiminnanvajausta.

Vanhuspotilaiden lamivudiinin farmakokineettinen profiili viittaa siihen, että tavanomainen ikääntyminen ja siihen liittyvä munuaisten toiminnan heikentyminen vaikuttaa kliinisesti merkittävästi lamivudiinialtistukseen vain niillä potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Kaikkein suurimmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti todennäköisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia. Kliinisissä tutkimuksissa näitä vaikutuksia havaittiin harvoin.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfoomakokeessa. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 60–70 kertaa korkeammat kuin ennakoitujen kliinisten plasmapitoisuuksien. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiiviteettia ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei liittyne genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisuuteen viittaavaa eikä niissä ole todettu vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Lamivudiini aiheuttaa varhaista alkiokuolleisuutta kantaville kaniineille, kun lääkettä annetaan ihmisen terapeuttista altistusta vastaavina annoksina, mutta ei rotille erittäin korkeillakaan systeemisillä altistuksilla.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet lamivudiinilla olevan karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällys
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 400
polysorbaatti 80
synteettinen keltainen ja punainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kaksoiskalvoläpipainolevyt, joissa polyvinylikloridilaminointi.

Pakkauskoot: 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/114/001

EU/1/99/114/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.7.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.6.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeffix 5 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 5 mg lamivudiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 ml:n annos sisältää:

- 4g sakkaroosia
- 30 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218)
- 3,6 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia (E216)
- 400 mg propyleeniglykolia (E1520)
- 58,8 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zeffix on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuispotilaille, joilla on:

- kompensoitu maksatauti ja merkkejä viruksen aktiivisesta lisääntymisestä, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-arvot ja histologisia merkkejä aktiivisesta maksatulehduksesta ja/tai fibroosista. Lamivudiinihoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoisia antiviraalisia lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).
- dekompensoitu maksatauti yhdistelmänä sellaisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Zeffix-hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset

Suositteltu Zeffix-annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus, lamivudiinia tulee käyttää aina yhdessä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa. Näin voidaan pienentää resistenssivaaraa ja vähentää virusten määrää nopeasti.

Hoidon kesto

Suotuisinta hoidon kesto ei tunneta.

- Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ilman kirroosia, virologisen relapsin vaaran vähentämiseksi hoitoa tulee jatkaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun HBeAg serokonversio (HBeAg:tä ja HBV DNA:ta ei havaita, HBeAb havaitaan) on vahvistettu tai HBsAg serokonversioon saakka tai kunnes teho heikkenee (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA-tasoja tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen, jotta havaitaan mahdollinen myöhäinen virologinen relapsi.
- Potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen (“pre-core mutantti”) krooninen hepatiitti B -infektio ilman kirroosia, hoitoa tulee jatkaa ainakin kunnes tapahtuu HB-serokonversio tai kun tehon havaitaan heikenneen. Jos hoito jatkuu pitkään, suositellaan, että hoidon sopivuus arvioidaan säännöllisesti, jotta varmistetaan, että hoidon jatkaminen potilaalle on edelleen perusteltua.
- Hoidon lopettamista potilailla, joilla on kompensoitumaton maksatauti tai kirroosi ja potilailla, jotka ovat saaneet maksansiirron, ei suositella (ks. kohta 5.1).

Jos lamivudiinihoito keskeytetään, potilaita on seurattava määrääjain hepatiitin mahdollisen uusiutumisen varalta. (ks. kohta 4.4).

Kliininen resistenssi

Potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, YMDD- (tyrosiini-metioniini-aspartaatti-aspartaatti) mutantin HBV:n kehittyminen voi heikentää lamivudiinilla saatavaa terapeuttista vastetta, mistä osoituksena HBV DNA:n määrä lisääntyy ja ALAT-arvo nousee aikaisemmista hoidon aikaisista arvoista. Jos seerumin HBV DNA:n määrä pysyy mitattavalla tasolla vielä 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen, lamivudiinia monoterapiana saaville potilaille on resistenssiriskin vähentämiseksi harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten toiminnan häiriöt

Pienentyneen puhdistuman johdosta seerumin lamivudiinipitoisuudet (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tämän vuoksi pienennettävä potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on alle 50 ml/min. Kun tarvittava annos on alle 100 mg vuorokaudessa, on käytettävä Zeffix oraalliliuosta (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Zeffixin annostus potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Glomerulussuodosnopeus ml/min	<i>Ensimmäinen Zeffix-oraaliliuos -annos</i>	Ylläpitoannos kerran vrk:ssa
30 - < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 - < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 - < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Tiedot hemodialyysipotilaista (jotka käyvät enintään 4 tunnin dialyysissä 2–3 kertaa viikossa) osoittavat, että kreatiniinipuhdistuman mukaan pienennettyyn lamivudiiniannokseen ei tarvitse dialyysin vuoksi tehdä muita muutoksia.

Maksan toiminnan häiriöt

Tiedot potilaista, joilla on maksan toiminnan häiriöitä, myös sellaisista potilaista, joiden maksan toiminnanvajausta on niin vaikea, että he odottavat maksansiirtoa, osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, ja joita hoidetaan tai aiotaan hoitaa antiretroviraalilääkkeiden yhdistelmähoidolla, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa).

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla normaaliin ikääntymiseen liittyvällä munuaistoiminnan vähenemisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lamivudiinialistukseen paitsi potilailla, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min.

Pediatriset potilaat

Zeffixin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten imeväisten, lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zeffix voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitin pahenemisvaiheet

Pahenemisvaiheet hoidon aikana

Kroonisessa hepatiiti B -infektiossa spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä ja niihin liittyy ohimeneviä seerumin ALAT-arvojen nousuja. Antiviraalihoidon aloittamisen jälkeen seerumin ALAT-arvo voi nousta joillakin potilailla seerumin HBV DNA:n vähentyessä. Kompensoitua tautia sairastavilla potilailla näihin seerumin ALAT-arvojen nousuihin ei yleensä ole liittynyt seerumin bilirubiinitason nousua tai merkkejä dekompensoidusta maksataudista.

Pitkäaikaishoidossa on havaittu HBV-kantoja, joiden herkkyys lamivudiinille on vähentynyt (YMDD-mutantti HBV). Joillakin potilailla YMDD-mutantti HBV:n kehittyminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä havaitaan ensisijassa ALAT-arvojen nousuista ja HBV DNA:n uudelleen ilmaantumisesta (ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on YMDD-mutantti HBV, on harkittava vaihtoa sellaiseen lääkkeeseen tai sellaisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jolla ei hoitosuosituksen mukaan ole ristiresistenssiä lamivudiinin kanssa (ks. kohta 5.1).

Pahenemisvaiheet hoidon lopettamisen jälkeen

Hepatiitin akuuttia pahenemista on havaittu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:n lääkehoidon. Tämä ilmenee yleensä seerumin ALAT-arvojen nousuna ja uudelleen havaittavana HBV DNA:na. Kontrolloiduissa faasin III tutkimuksissa, joissa ei jälkiseuranta-aikana annettu lääkkeitä, hoidon jälkeiset ALAT-arvojen nousut (yli kolmenkertaisiksi lähtöarvosta) olivat yleisempiä lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (21 %) kuin plaseboa saaneilla potilailla (8 %). Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvojen nousuun liittyi bilirubiinitasojen nousu, oli pieni ja samanlainen molemmissa tutkimusryhmissä (ks. Taulukko 3 kohdassa 5.1). Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla suurin osa hoidonjälkeisistä ALAT-arvojen nousuista tapahtui 8–12 viikkoa hoidon jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksia taudin paheneminen pysähtyi itsestään, mutta myös kuolemantapauksia on ollut. Jos Zeffix-hoito lopetetaan, potilaita on seurattava säännöllisesti sekä kliinisesti että maksan

toimintaa kuvaavien tutkimusten perusteella (ALAT ja bilirubiinipitoisuudet) vähintään neljän kuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen kuvan mukaan.

Pahenemisvaiheet potilailla, joilla on kompensoitumaton kirroosi

Elinsiirtopotilaat ja potilaat, joilla on kompensoitumaton kirroosi, ovat alttiimpia aktiiviselle virusreplikaatiolle. Näiden potilaiden maksan lähes olemattoman toiminnan vuoksi maksatulehduksen aktivoituminen lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen tai lääkityksen tehon menetys hoidon aikana voivat aiheuttaa vakavan ja jopa hengenvaarallisen vajaatoiminnan. Näiden potilaiden hepatiitti B:hen liittyviä kliinisiä, virologisia ja serologisia parametreja, maksan ja munuaisten toimintaa ja antiviraalisen lääkityksen vastetta on seurattava hoidon aikana (vähintään joka kuukausi) ja jos hoito jostakin syystä lopetetaan, vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Seurattavia laboratorioarvoja ovat vähintään seuraavat: seerumin ALAT, bilirubiini, albumiini, veren ureatyppi, kreatiniini ja virologinen status: HBV antigeeni/vasta-aine, ja seerumin HBV DNA pitoisuudet, jos mahdollista. Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriötä hoidon aikana tai sen jälkeen, on seurattava tarpeen mukaan useammin.

Lamivudiinihoidon uudelleen aloittamisen hyödyistä on vielä liian vähän tietoa potilailla, joille kehittyy merkkejä hepatiitin uusimisesta hoidon jälkeen.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Imeväisillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriötä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia), metaboliset häiriöt (hyperlipasemia). Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriötä on raportoitu (hypertonia, kouristukset, poikkeava käytös). Neurologiset häiriöt voivat olla joko ohimeneviä tai pysyviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat *in utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ja heidät on tutkittava mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan tähän viittaavia löydöksiä tai oireita.

Pediatriset potilaat

Lamivudiinia on annettu lapsille (2-vuotiaille ja sitä vanhemmille) ja nuorille, joilla on kompensoitu krooninen hepatiitti B. Puutteellisista tiedoista johtuen lamivudiinin antamista tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 5.1).

Delta-hepatiitti tai hepatiitti C

Lamivudiinin tehoa potilailla, joilla on myös deltahepatiitti tai hepatiitti C, ei ole varmistettu ja varovaisuutta suositellaan.

Immunosuppressiivihoido

Lamivudiinin käytöstä on vähän tietoa HBeAg-negatiivisilla (pre core mutanteilla) potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa, mukaan lukien syövän lääkehoito. Lamivudiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Seuranta

Zeffix-hoitoa saavia potilaita on seurattava säännöllisesti. Seerumin ALAT-arvot ja HBV DNA on mitattava kolmen kuukauden välein ja HBeAg kuuden kuukauden välein.

Samanaikainen HIV-infektio

Potilaille, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat tai joille suunnitellaan antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa, mukaan lukien lamivudiini, on käytettävä HIV-infektion

hoitoon määrättyä lamivudiiniannosta (yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa).

Hepatiitti B -infektion hoitoon käytettävä tavanomainen 100 mg:n lamivudiiniannos ei sovellu potilaille, jotka saavat HIV-tartunnan tai potilaille, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B sekä HIV. Jos potilaalle, jolla on diagnosoimaton tai hoitamaton HIV-infektio, määrätään hepatiitti B:n hoitoon suositeltu annos lamivudiinia, on seurauksena todennäköisesti nopeasti ilmaantuva resistenssi ja hoitovaihtoehtojen rajautuminen. Tämä johtuu subterapeuttisesta annoksesta sekä sopimattomasta monoterapiasta HIV-infektion hoitoon. HIV-testausta ja -neuvontaa tulee tarjota kaikille potilaille ennen lamivudiinihoidon aloittamista hepatiitti B:n hoitoon sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Hepatiitti B:n tartuttaminen

Hepatiitti B -infektion tartumisesta äidistä sikiöön lamivudiinihoitoa saavilla raskaana olevilla naisilla on saatavilla rajoitetusti tietoa. Imeväisten immunisoimiseksi hepatiitti B -virusta vastaan on noudatettava tavanomaisia hoitokeinoja.

Potilaille on syytä kertoa, että lamivudiinihoidon ei ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -infektion tarttumista muihin ja sen vuoksi hoidonkin aikana on noudatettava asianmukaisia varotoimia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Zeffixiä ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks.kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Sakkarosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnällinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaraasi-isomaltasi-insuffiensi, ei pidä ottaa tätä lääkettä. Diabeetikopotilaille on kerrottava, että yksi annos oraaliliuosta (100 mg = 20 ml) sisältää 4 g sakkaroosia.

Propyyli- ja metyyli parahydroksibentsoaatti

Oraaliliuos sisältää propyyli- ja metyyli parahydroksibentsoaattia. Nämä aineet voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneenä).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 58,8 mg (2,6 mmol) natriumia per 20 ml, joka vastaa 2,9% WHO:n päivittäisestä 2 g:n enimmäissuosituksesta aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta ja plasman proteiineihin sitoutumisesta sekä erittymisestä lähes yksinomaan muuttumattomana lääkeaineena munuaisten kautta.

Lamivudiini erittyy pääosin aktiivisen orgaanisen kationierityksen kautta. Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa tulisi ottaa huomioon varsinkin, kun lääkkeen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatiotie on aktiivinen munuais erityis orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet (esim. ranitidiini, simetidiini) erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta, ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Aineilla, jotka erittyvät pääosin joko aktiivisen orgaanisten anionien kuljetusjärjestelmän kautta tai suodattamalla munuaiskeräisistä, ei todennäköisesti ole interaktioita lamivudiinin kanssa.

Trimetopriimisulfametoksatsolin (160 mg + 800 mg) antaminen samanaikaisesti lamivudiinin kanssa lisäsi lamivudiinialtistusta noin 40 %. Lamivudiinilla ei ollut vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Lamivudiiniannostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt.

Plasman tsidovudiinipitoisuudessa C_{max} havaittiin nousu (28 %), kun tsidovudiinia annettiin yhdessä lamivudiinin kanssa. Kokonaisaltistus (määriteltynä AUC:nä) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ollut vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan. (ks. kohta 5.2).

Samanaikaisesti annetuilla Lamivudiinilla ja alfa-interferonilla ei ole farmakokineettistä interaktiota. Potilailla, jotka saivat samanaikaisesti lamivudiinin kanssa yleisesti käytettyjä immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiinia), ei havaittu kliinisesti merkittäviä haitallisia interaktioita. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Emitrisitabiini

Yhtäläisyyksien vuoksi Zeffixiä ei tulisi annostella toisten sytidiinianalogien, kuten emitrisitabiinin, yhteydessä. Lisäksi, Zeffixiä ei tulisi ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4.)

Kladribiini

In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sorbitoli

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen (aikuisten vuorokausiannos HIV:n hoidossa) samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa (AUC_{∞}) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin C_{max} -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Zeffixin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HBV-virusmäärän seuranta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa nähtiin lisääntynyt aikaisten sikiökuolemien määrä kaniineilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on osoitettu läpäisevän ihmisen istukan.

Antiretroviraalisesta raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) saaduissa ihmisiä koskevista tiedoista yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä sikiön epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/imeväiseen. Alle 1% näistä naisista oli saanut hoitoa HBV-infektioon, kun taas suurin osa oli saanut hoitoa HIV-infektioon suuremmilla annoksilla ja muilla samanaikaisilla lääkkeillä. Zeffixiä voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Imetys

Tietoa on yli 200 lamivudiinia HIV:n hoitoon saaneesta äiti/lapsi -parista. HIV:n hoitoa saaneiden äitien rintaruokittujen lasten lamivudiinipitoisuudet seerumissa ovat hyvin pieniä (alle 0,06–4 % äidin seerumin lamivudiinipitoisuuksista). Pitoisuus laskee progressiivisesti mittaamattomille tasoille, kun rintaruokitut lapset saavuttavat 24 viikon iän. Rintaruokitun lapsen nielemän lamivudiinin kokonaismäärä on hyvin pieni ja sen vuoksi se saa todennäköisesti aikaan altistuksia, joilla on suboptimaalinen antiviraalinen teho. Äidin hepatiitti B -infektio ei ole vasta-aihe imettämiseksi, jos lapsi saa syntyessään riittävän suojan hepatiitti B:n estämiseksi. Ei myöskään ole todisteita siitä, että rintamaidon vähäiset lamivudiinimäärät aiheuttaisivat rintaruokitulle lapselle haittavaikutuksia. Sen vuoksi lamivudiinia HBV-infektion hoitoon saavat äidit voivat harkita imettämistä ottaen huomioon imetyksestä lapselle koituvan hyödyn ja lääkehoidosta äidille olevan hyödyn. Jos HBV siirtyy äidistä lapseen ennaltaehkäisevistä varotoimista huolimatta, on syytä harkita imettämisen lopettamista, jotta lapselle ei kehity lamivudiinille resistenttejä mutantteja.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä lisääntymiskokeissa ei ole havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3)

Mitokondrion toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia vaurioita mitokondriolle. Mitokondrion toimintahäiriöitä on raportoitu imeväisillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai postnataalisesti nukleosidianalogeille (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että lamivudiinihoidon aikana on raportoitu yleistä huonovointisuutta ja väsymystä. Potilaan kliininen tila ja lamivudiinin haittavaikutusprofiili tulee pitää mielessä, kun arvioidaan potilaan kykyä aja autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia esiintyi yhtä paljon plaseboa ja lamivudiinia saaneilla potilailla (ALAT- ja kreatiinikinaasiarvoja lukuun ottamatta, ks. alla). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat huonovointisuus ja väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävät nenänielu- ja kurkkutuntemukset, päänsärky, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Taulukoidut haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuusluokat on annettu vain niille haittavaikutuksille, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti aiheutuneen lamivudiinista. Ilmaantuvuudet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten ilmaantuvuusluokat perustuvat pääosin kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 1 171 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta, jotka saivat lamivudiinia 100 mg annoksella.

veri ja imukudos

tuntematon	trombosytopenia
aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin harvinainen	maitohappoasidoosi
immuunijärjestelmä	
harvinainen	angioödeema
maksa ja sappi	
hyvin yleinen	ALAT-arvojen nousu (ks. kohta 4.4)
Hepatiitin pahenemista, mikä on havaittu ensisijassa ALAT-arvojen nousuna, on raportoitu hoidon aikana ja lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat tapaukset ovat olleet itsestään rajoittuvia, mutta kuolemaan johtaneita tapauksiakin on ollut erittäin harvoin (ks. kohta 4.4).	
iho ja ihonalainen kudος	
yleinen	ihottuma, kutina
luusto, lihakset ja sidekudos	
yleinen	kreatiinikinaasiarvon nousu
yleinen	lihaskivert, mukaan lukien myalgia ja krampit*
tuntematon	rabdomyolyysi

*Faasin III tutkimuksissa ilmaantuvuus lamivudiiniryhmässä ei ollut suurempi kuin plaseboryhmässä.

Pediatriset potilaat

Vähäisen 2 - 17 -vuotiaistalapsista saatavilla olevan tiedon perusteella ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä aikuisiin verrattuna.

Muut erityisryhmät

HIV-potilailla on raportoitu pankreatiittitapauksia ja perifeeristä neuropatiaa (parestasioita) vaikka yhteyttä lamivudiinihoitoon ei olekaan voitu varmistaa. Kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla tapauksia oli saman verran plasebolla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutusosiossa listattuja haittoja lukuun ottamatta, lamivudiinin akuutin yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä – systeemiset viruslääkkeet käänteiskopioijaentsyymin estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF05

Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on antiviraalinen lääkeaine, joka on erittäin tehokas hepatiitti B -virusta vastaan kaikissa tutkituissa solulinjoissa ja kokeellisesti infektoiduissa eläimissä.

Sekä infektoituneet että infektoitumattomat solut metaboloivat lamivudiinin trifosfaatiksi (TP), joka on emoyhdisteen aktiivinen muoto. Trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika maksasoluissa on 17–19 tuntia *in vitro*. Lamivudiini-TP toimii hepatiitti B -viruksen polymeraasin substraattina.

Viruksen DNA:n muodostuminen keskeytyy, kun lamivudiini-TP:n liittämistä ketjuun seuraa ketjun päättäminen.

Lamivudiini-TP ei häiritse solun normaalia deoksinukleotidimetaboliaa. Se estää nisäkkäiden alfa ja beta DNA polymeraasia vain heikosti. Lisäksi lamivudiini-TP vaikuttaa vain vähän nisäkkään solun DNA:n koostumukseen.

Tutkimuksissa, jotka liittyivät lääkeaineen mahdollisiin vaikutuksiin mitokondrion rakenteeseen, DNA:n koostumukseen ja toimintaan, lamivudiini ei ollut merkittävästi toksinen. Sen kyky alentaa mitokondrion DNA-pitoisuutta on hyvin pieni, se ei sitoudu mitokondrion DNA:han pysyvästi eikä se toimi mitokondrion DNA gammapolymeraasin estäjänä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja kompensoitu maksasairaus

Kontrolloiduissa tutkimuksissa vuoden kestänyt lamivudiinihoito vähensi HBV DNA:n replikaatiota merkittävästi [34 - 57 %:lla potilaista määrät alittivat mitattavan tason (Abbott Genostics liuoshybridisaatiotesti, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalisoi ALAT-arvoja (40 - 72 %:lla potilaista), sai aikaan HBeAg-serokonversion (ei HBeAg:tä ja HBV DNA -määrät alle mitattavan tason HBeAb määrittelyllä [tavanomaisella määrittämenetelmällä] 16 - 18 %:lla potilaista) ja paransi histologista kuvaa (38 - 52 %:lla potilaista Knodellin histologista aktiiviteettia mittaava indeksi laski ≥ 2 pistettä) ja vähensi fibroosin kehittymistä (3 - 17 %:lla potilaista) ja kehittymistä kirroosiksi.

Lamivudiinihoidon jatkaminen vielä kahdella vuodella niillä potilailla, joilla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota kontrolloidun tutkimuksen ensimmäisen vuoden aikana, sai aikaan fibroosin paranemista edelleen. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV, 50 %:lla (41/82) potilaista maksatulehduksessa tapahtui paranemista ja 71 %:lla (40/57) niistä potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä. Fibroosin paranemista tapahtui 63 %:lla (19/30) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja 50 %:lla (22/44) potilaista, joilla oli tämä mutantti. Viidellä prosentilla (3/56) potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia ja kolmellatoista prosentilla (11/82) potilaista, joilla oli YMDD-mutantti, maksatulehdus paheni verrattuna ennen hoitoa vallinneeseen tilanteeseen. Tauti eteni kirroosiksi 6 %:lla (4/69) potilaista, joilla oli YMDD-mutantti, mutta ei yhdelläkään, jolla ei ollut tätä mutanttia.

Aasialaisilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (NUCB3018) HBeAg-serokonversio tapahtui 48 %:lla (28/52) potilaista ja ALAT-arvot normalisoituivat 47 %:lla (15/32) potilaista viiden vuoden hoidon loppuun mennessä. HBeAg-serokonversiota tapahtui enemmän potilailla, joilla oli kohonneet ALAT-arvot; 77 %:lla (20/26) potilaista joilla ALAT-arvo oli ennen hoitoa > 2 x normaaliarvon yläraja, tapahtui serokonversio. Viiden vuoden lopussa kaikkien potilaiden HBV DNA-tasot olivat alle mitattavan tason tai alempia kuin ennen hoitoa.

Yhteenveto tutkimustuloksista YMDD mutanttistatuksen mukaan esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Viiden vuoden hoidon tehokkuus YMDD-statuksen mukaan (aasialainen tutkimus) NUCB3018

<i>YMDD</i> -status	potilaita, % (lkm)	
	YMDD ¹	ei-YMDD ¹
HBeAg serokonversio		

- kaikki potilaat	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALAT-lähtöarvo ≤ 1 x normaalin yläraja	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALAT-lähtöarvo > 2 x normaalin yläraja	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV DNA ei mitattavissa</u>		
- lähtöarvo ²	5 (2/40)	6 (1/18)
- viikko 260 ³ negatiivisia	8 (2/25)	0
positiivisia $<$ lähtöarvo	92 (23/25)	100 (4/4)
positiivisia $>$ lähtöarvo	0	0
<u>ALAT-arvon normalisoituminen</u>		
- lähtöarvo normaali	28 (11/40)	33 (6/18)
yli normaalin	73 (29/40)	67 (12/18)
- viikko 260 normaali	46 (13/28)	50 (2/4)
yli normaalin $<$ lähtöarvo	21 (6 /28)	0
yli normaalin $>$ lähtöarvo	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 Potilaat määriteltiin YMDD-mutanteiksi, jos heillä oli ≥ 5 % YMDD-mutanttia HBV:tä missä tahansa vuotuisessa mittauksessa 5-vuotiskauden aikana. Potilaat määriteltiin kuuluvaksi ei-YMDD-ryhmään, jos > 95 % HBV:stä oli villiä kantaa kaikissa vuosittaisissa mittauksissa 5-vuotisen tutkimusjakson aikana.
- 2 Abbott Genostics liuoshiybridisaatiomääritys (LLOD $< 1,6$ pg/ml)
- 3 Chiron Quantiplex määritys (LLOD 0,7 Meq/ml)

YMDD-statuksen mukaista vertailevaa tietoa oli myös käytettävissä, mutta vain kolmeen vuoteen saakka. Potilailla, joilla oli YMDD-mutantti HBV 46 %:lla (18/39) nekroottis-tulehduksellinen aktiiviteetti oli vähentynyt ja 23 %:lla (9/39) lisääntynyt. Potilailla, joilla ei ollut YMDD-mutanttia 74 %:lla (20/27) oli nekroottis-tulehduksellisen aktiiviteetin vähenemistä ja 7 %:lla (2/27) tapahtui huononemista.

HBeAg-serokonversion jälkeen serologinen vaste ja kliininen remissio ovat yleensä pysyviä lamivudiinihoidon lopettamisen jälkeen. Relapsi serokonversion jälkeen on kuitenkin mahdollinen. Pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa potilailla, joilla oli tapahtunut serokonversio ja jotka lopettivat lamivudiinihoidon, 39 %:lla potilaista tapahtui virologinen relapsi myöhään. Sen vuoksi HbeAg-serokonversion jälkeen potilaita on ajoittain tutkittava serologisen ja kliinisen vasteen jatkuvuuden varmistamiseksi. Potilaille, joilla serologinen vaste ei säily, on syytä harkita hoidon uudelleenaloittamista joko lamivudiinilla tai jollakin muulla antiviraalilla, jotta HBV saadaan uudelleen kliinisesti hallintaan.

Potilailla, joita seurattiin enintään 16 viikon ajan sen jälkeen, kun he olivat lopettaneet vuoden hoidon ALAT-arvojen kohoaminen oli yleisempää niillä, jotka olivat saaneet lamivudiinia kuin potilailla, jotka olivat saaneet plaseboa. Taulukossa 2 esitetään hoidon jälkeisten ALAT-arvojen nousu viikkojen 52 ja 68 välillä potilailla, jotka lopettivat lamivudiinin viikon 52 kohdalla ja saman tutkimuksen potilailla, jotka saivat plaseboa koko hoitajakson ajan. Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-arvot ja niihin liittyen bilirubiiniarvot nousivat, oli pieni. Osuus oli samanlainen lamivudiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

Taulukko 3: ALAT-arvojen kohoaminen hoidon jälkeen 2 plasebokontrolloidussa aikuistutkimuksessa

Epänormaali arvo	potilaat, joilla kohonnut ALAT/ potilaat, joista havainnot*	
	lamivudiini	plasebo
ALAT \geq 2 x lähtöarvo	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT \geq 3 x lähtöarvo ⁺	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT \geq 2 x lähtöarvo ja ALATin arvo > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT \geq 2 x lähtöarvo; ja bilirubiini > 2 x normaalin yläraja ja \geq 2 x lähtöarvo	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* kukin potilas voi esiintyä yhdessä tai useammassa ryhmässä

⁺ verrattavissa WHO:n luokituksen toksisuusluokkaan 3

Kokemus potilaista, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio

Alustavat tiedot osoittavat, että lamivudiinin teho potilailla, joilla on HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio on samanlainen kuin potilailla, joilla on HBeAg-positiivinen hepatiitti B -infektio. 71 %:lla potilaista HBV DNA:n määrä laski alle mitattavan tason, 67 %:lla potilaista ALAT normalisoitui ja 38 %:lla Knodellin histologista aktiivisuutta mittaava indeksi parani vuoden hoidon jälkeen. Kun lamivudiinihoito lopetettiin, suurimmalla osalla potilaista (70 %) virustuotanto alkoi uudestaan. Tietoa on myös HBeAg-negatiivisilla potilailla tehdystä lamivudiinihoidon jatkotutkimuksesta (NUCAB3017). Tässä tutkimuksessa kahden vuoden hoidon jälkeen ALAT-arvot normalisoituvat 43 %:lla (30/69) ja HBV DNA -arvot laskivat alle mitattavan tason 47 %:lla (32/68) potilaista ja nekroottistulehduksellista aktiviteettia mittaavat arvot paranivat 37 %:lla (18/49) potilaista. Potilaista, joilla ei ollut YMDD-mutanttia HBV:tä 64 %:lla (14/22) nekroottistulehduksellinen asteikko parani ja 5 %:lla (1/22) huononi hoitoa edeltäneestä tilanteesta. Potilaista, joilla oli mutanttia, 15 %:lla (4/26) nekroottis-tulehduksellinen arvo parani ja 31 %:lla (8/26) huononi hoitoa edeltäneestä. Yhdelläkään potilaalla kummassakaan ryhmässä tauti ei edennyt kirroosiksi.

YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen yleisyys ja sen vaikutus hoitovasteeseen

Lamivudiinimonoterapia saa aikaan YMDD-mutantin HBV:n kehittymisen noin 24 %:lla potilaista vuoden hoidon jälkeen. Osuus kasvaa 69 %:iin viiden vuoden hoidon jälkeen. YMDD-mutantin HBV:n kehittymiseen liittyy joillakin potilailla heikentynyt hoitovaste, mitä osoittaa HBV:n DNA-pitoisuuksien nousu ja ALAT-arvojen kohoaminen aikaisemmista hoidon aikana mitatuista arvoista, hepatiitin pahenemista kuvaavien merkkien ja oireiden kehittyminen ja/tai maksan nekroottis-tulehduksellisten arvojen huononeminen. YMDD-mutantin HBV-riskin vuoksi, ei ole asianmukaista jatkaa lamivudiinia monoterapiana potilaille, joilla seerumin HBV DNA:n määrä on mitattavalla tasolla 24 hoitoviikon kohdalla tai sen jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavat potilaat, joilla oli YMDD-mutanttia HBV:tä ja kompensoitu maksasairaus (NUC20904) ja joilla virologinen ja biokemiallinen vaste lamivudiinille oli heikentynyt (n = 95), adefoviiridipivoksiilin lisääminen 100 mg -lamivudiinilääkitykseen annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi sai aikaan keskimääräisen HBV DNA:n vähenemisen 4,6 log₁₀ kopiolla/ml verrattuna keskimääräiseen 0,3 log₁₀ kopiota/ml lisäykseen potilailla, jotka saivat lamivudiinimonoterapiaa. ALAT-arvot normalisoituvat 31 %:lla (14/45) potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa ja 6 %:lla (3/47) pelkkää lamivudiinia saaneista. Virusten määrä pysyi yhdistelmähoidolla pienenä (seurantatutkimus NUC20917) toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104. Potilaiden virologinen ja biokemiallinen vaste parani jatkuvasti tänä aikana.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin, mitkä tekijät vaikuttavat HBV DNA:n läpilyönteihin, 159 aasialaista HBeAg-positiivista potilasta sai lamivudiinia ja heitä seurattiin keskimäärin melkein 30 kuukautta. Niillä potilailla, joilla oli yli 1 000 HBV DNA -kopiota/ml kuuden kuukauden (24 viikon) lamivudiinihoidon kohdalla oli 63 % todennäköisyys kehittää YMDD-

mutantti verrattuna 13 %:iin potilailla, joilla oli alle 1 000 HBV DNA -kopiota/ml 24 viikon lamivudiinihoidon jälkeen (NUCB3009 ja NUCB3018).

Kokemus potilaista, joilla on kompensoitumaton maksasairaus

Plasebokontrolloituja tutkimuksia ei ole katsottu sopiviksi potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus eikä niitä ole tehty. Kontrolloimattomissa tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin ennen maksansiirtoa ja sen aikana, HBV DNA:n määrä saatiin pidetyksi tehokkaasti alhaalla ja ALAT-arvot normalisoituiivat. Kun lamivudiinihoitoa jatkettiin maksansiirron jälkeen, siirännäisen HBV-re-infektoitumista tapahtui vähemmän, HBsAg-negatiivisuus lisääntyi ja vuoden hengissäpysymismäärä oli 76 - 100 %.

Kuten olettaa saattaa, samanaikaisen immunosuppression vuoksi YMDD mutantti lisääntyi 52 viikon hoidon jälkeen nopeammin (36 % - 64 %) maksansiirtopotilailla kuin immuunivasteeltaan normaaleilla kroonisesta hepatiitti B:stä kärsivillä potilailla (14 % - 32 %).

40 potilasta (HBeAg-negatiivista tai -positiivista), joilla oli dekompensoitu maksatauti tai uusiutuva HBV-infektio maksansiirron jälkeen ja YMDD-mutanttia osallistui myös tutkimuksen NUC20904 avoimeen osaan. Kun lääkitykseen 100 mg/vrk lamivudiinia lisättiin 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa 52 viikon ajaksi, keskimääräinen HBV DNA:n väheneminen oli 4,6 log₁₀ kopiota/ml. Myös maksafunktion paranemista nähtiin vuoden hoidon jälkeen. Virussuppressio säilyi yhdistelmähoidolla tällä tasolla toisen hoitovuoden ajan viikkoon 104 (seurantatutkimus NUC20917). Suurimmalla osalla potilaista maksan toimintaa kuvaavat parametrit pysyivät parempina ja potilaat hyötyivät edelleen hoidosta kliinisesti.

Kokemus krooninen hepatiitti B -infektiopotilaista, joilla on pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi
Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 651 potilasta, joilla oli kliinisesti kompensoitunut krooninen hepatiitti B -infektio ja histologisesti varmennettu fibroosi tai kirroosi, lamivudiinihoito (joka kesti keskimäärin 32 kuukautta) vähensi taudin yleistä etenemistä merkittävästi (34/436, 7,8 % lamivudiini ja 38/215, 17,7 % plasebo, p = 0,001). Tätä osoittaa niiden potilaiden osuuden merkittävä väheneminen, joilla oli kohonneet Child–Pugh-arvot (15/436, 3,4 % ja 19/215, 8,8 %, p = 0,023) tai joille kehittyi maksasolukarsinooma (17/436, 3,9 % ja 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Lamivudiiniryhmässä tauti eteni enemmän potilailla, joilla oli YMDD-mutanttia HBV DNA:ta (23/209, 11 %) kuin potilailla, joilla ei ollut tätä mutanttia (11/221, 5 %). Tauti eteni kuitenkin vähemmän lamivudiiniryhmän YMDD-potilailla kuin plaseboryhmässä (23/209, 11 % ja 38/214, 18 %). Vahvistettu HBeAg-serokonversio tapahtui 47 %:lla (118/252) lamivudiinia saaneista potilaista. 93 % (320/345) potilaista, jotka saivat lamivudiinia muuttui HBV DNA -negatiivisiksi (VERSANT [versio 1], bDNA-koee, LLOD < 0,7 MEq/ml) tutkimuksen aikana.

Kokemus lapsista ja nuorista

Lamivudiinia annettiin lapsille ja nuorille, joilla oli kompensoitu krooninen hepatiitti B -infektio, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 286 2 - 17-vuotiaista potilasta. Suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli hyvin lievä hepatiitti B. Annosta 3 mg/kg kerran vuorokaudessa (korkeintaan 100 mg vuorokaudessa) annettiin 2-11 -vuotiaille lapsille ja annosta 100 mg kerran vuorokaudessa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Annoksen oikeellisuus on vielä vahvistettava. HBeAg-serokonversioiden (HBeAg:n ja HBV DNA:n häviäminen HBeAb-määrityksellä) määrissä ei näillä potilailla ollut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboryhmän ja lamivudiiniryhmän välillä (osuudet vuoden kuluttua olivat 13 % (12/95) plasebolla vs 22 % (42/191) lamivudiinilla; p = 0.057). HBV:n YMDD-mutanttia esiintyi yhtä paljon kuin aikuisilla, vaihdellen 19 %:sta viikon 52 kohdalla korkeimmillaan 45 %:iin potilailla, joilla hoitoa oli jatkettu keskeytymättä 24 kuukauden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin suolistosta ja oraalisesti annetun lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on normaalisti 80–85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (T_{max}) huippupitoisuuteen

seerumissa (C_{\max}) on noin 1 tunti. Terapeuttisilla annostasoilla, 100 mg kerran vuorokaudessa, C_{\max} on noin 1,1–1,5 µg/ml ja alimmat arvot 0,015–0,020 µg/ml.

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruoan kanssa johtaa pidempään T_{\max} -aikaan ja alempaan huippupitoisuuteen (alenee enimmillään 47 %:lla). Lamivudiinin hyötyosuuteen ruoalla ei kuitenkaan ole vaikutusta (AUC:llä mitattuna) ja sen vuoksi lamivudiini voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakautumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu albumiiniin vain rajoitetusti.

On olemassa vähäistä tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteseen (CSF). Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen ja seerumin lamivudiinipitoisuussuhde 2–4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12.

Biotransformaatio

Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metabolisten lääkeaineinteraktioiden todennäköisyys on pieni, mikä johtuu vähäisestä maksametaboliasta (5–10 %) ja vähäisestä sitoutumisesta proteiiniin.

Eliminaatio

Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,3 l/h/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Pääosa lamivudiinista erittyy muuttumattomana virtsaan suodattamalla munuaiskeräsistä sekä aktiivisen erityksen kautta (orgaaninen kationikuljetusjärjestelmä). Noin 70 % lamivudiinista erittyy munuaisten kautta.

Erityisryhmät

Tutkimukset potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten toiminnanvajausta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvajausta ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Maksansiirtopotilaista saadut rajoitetut tiedot osoittavat, että heikentyneellä maksan toiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan, mikäli potilaalla ei ole samanaikaisesti munuaisten toiminnanvajausta.

Vanhuspotilaiden lamivudiinin farmakokineettinen profiili viittaa siihen, että tavanomainen ikääntyminen ja siihen liittyvä munuaisten toiminnan heikentyminen vaikuttaa kliinisesti merkittävästi lamivudiinialtistukseen vain niillä potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Kaikkein suurimmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti todennäköisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia. Kliinisissä tutkimuksissa näitä vaikutuksia havaittiin harvoin.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfomakokeessa. Lamivudiini ei ollut

genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 60–70 kertaa korkeammat kuin ennakoidut kliiniset plasmapitoisuudet. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiiviteettia ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei liittyne genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisuuteen viittaavaa eikä niissä ole todettu vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Lamivudiini aiheuttaa varhaista alkiokuolleisuutta kantaville kaniineille, kun lääkettä annetaan ihmisen terapeuttista altistusta vastaavina annoksina, mutta ei rotille erittäin korkeillakaan systeemisillä altistuksilla.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet lamivudiinilla olevan karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

sakkaroosi (20 % w/v)
metyyliparahydroksibentsoatti (E218)
propyyli parahydroksibentsoatti (E216)
vedetön sitruunahappo
propyleeniglykoli (E1520)
natriumsitraatti
keinotekoinen mansikka-aromi
keinotekoinen banaaniaromi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Avaamisesta: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkymätön valkoinen hd- (high density) polyetyleenipullo, jossa on turvakorkki. Pakkauksessa on myös polyetyleeniväliskappale ja 10 ml:n mittaruisku suun kautta annosteluun (tämä koostuu polypropyleenisäiliöstä, jossa on ml-mitta-asteikko, ja polyetyleenimännästä).

Mittaruisku on tarkoitettu määrätyn oraaliliuosannoksen tarkkaan mittaamiseen.

Pakkauskoko: 240 ml lamivudiinioraaliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/114/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.7.1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.6.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Kalvopäällysteinen tabletti:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Puola

Oraaliliuos:

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIEN ULKOKOTELO: 28 tabletin pakkaus, 84 tabletin pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeffix 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

zeffix 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT: 28 tabletin pakkaus, 84 tabletin pakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeffix 100 mg tabletit
lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ORAALILIUOKSEN ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeffix 5 mg/ml oraaliliuos
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 5 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tässä tuotteessa on myös:
sokeria (sakkaroosi), natriumia, propyleeniglykolia (E1520), säilytysaineita:
metyyliparahydroksibentsoatti (E218) ja propyyli parahydroksibentsoatti (E216)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullo sisältää 240 ml oraaliliuosta.
Pakkaus sisältää mittaruiskun.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käyttämättä jäänyt lääke hävitettävä kuukauden kuluttua avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/114/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

zeffix 5 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ORAALILIUOKSEN PULLON NIMILIPPU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeffix 5 mg/ml oraaliliuos
lamivudiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 5 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös:
sokeria (sakkaroosi), natriumia, propyleeniglykolia (E1520), säilytysaineita:
metyyliparahydroksibentsoatti (E218) ja propyyli parahydroksibentsoatti (E216)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullo sisältää 240 ml oraaliliuosta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käyttämättä jäänyt lääke hävitettävä kuukauden kuluttua avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/114/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zeffix 100 mg kalvopäällysteiset tabletit lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zeffix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeffixiä
3. Miten Zeffixiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zeffixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zeffix on ja mihin sitä käytetään

Zeffixin vaikuttava aine on lamivudiini.

Zeffixiä käytetään pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon.

Zeffix on viruslääke, joka heikentää hepatiitti B -virusta ja se kuuluu *nukleosidianalogikänteiskopioijaentsyymiin estäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin lääkkeisiin.

Hepatiitti B on virus, joka aiheuttaa pitkäaikaisen (kroonisen) maksatulehduksen ja voi johtaa maksavaurioon. Zeffixiä voidaan käyttää potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, mutta maksa kuitenkin toimii normaalisti (kompensoitu maksasairaus) ja yhdessä muiden lääkkeiden kanssa potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö eikä maksa toimi normaalisti (dekompensoitu maksasairaus).

Zeffix-hoito voi vähentää kehossasi olevien hepatiitti B -virusten määrää. Tämän pitäisi pienentää maksavauriota ja parantaa maksasi toimintakykyä. Zeffix-hoito ei vaikuta samalla tavalla kaikkiin potilaisiin. Lääkäri valvoo säännöllisillä verikokeilla, miten hoito tehoaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeffixiä

Terveyspalvelujen tuottajan tulee tarjota sinulle neuvontaa ja testausta HIV-infektion varalta ennen lamivudiinin aloittamista hepatiitti B -infektion hoitoon sekä hoidon aikana. Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, ks. kohta 3.

Älä ota Zeffixiä

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut Zeffixiä tai muita samanlaisia lääkkeitä saavat potilaat ovat alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Sinun on hyvä tietää lisäriskeistä:

- jos sinulla on joskus ollut muunlaisia **maksasairauksia**, kuten hepatiitti C -infektio
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin näistä koskee sinua.** Voit tarvita ylimääräisiä tarkistuskäyntejä, joihin liittyy myös verikokeita, lääkityksesi aikana. **Ks.** lisätietoja riskeistä kohdasta 4.

Älä lopeta Zeffix-hoitoa ilman lääkärin ohjetta, koska on olemassa mahdollisuus, että maksatulehduksesi pahenisi. Kun lopetat Zeffix-hoidon, lääkäri jatkaa seurantaasi vähintään neljän kuukauden ajan mahdollisten ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa, että sinulta otetaan verinäytteitä maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta. **Ks.** lisätietoa Zeffixin ottamisesta kohdasta 3.

Suojaa muita ihmisiä

Hepatiitti B -infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on tämä infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja injektioneuloja). Zeffix ei estä sinua tartuttamasta hepatiitti B -infektiota muihin. Suojataksesi muita hepatiitti B -tartunnalta:

- **Käytä kondomia**, jos harrastat suuseksiä tai olet sukupuoliyhteydessä.
- **Varo veren välityksellä tapahtuvaa tartuntaa** – esimerkiksi älä käytä samoja neuloja muiden kanssa.

Muut lääkevalmisteet ja Zeffix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, mukaan lukien luontaislääkkeet ja muut reseptivapaat lääkkeet.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos alat käyttää jotain uutta lääkettä Zeffix-hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää yhdessä Zeffixin kanssa:

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
 - muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV:n** (AIDS-virustartunnan) hoitoon
 - emtrisitabiini, jota käytetään **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon
 - kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon.
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos saat jotain näistä lääkkeistä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

- ➔ **keskustele lääkärin kanssa** Zeffixin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä vaaroista ja hyödyistä.

Älä lopeta Zeffix-hoitoa ilman lääkärin määräystä.

Imetys

Zeffix voi erittyä äidinmaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

- ➔ **keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Zeffixiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zeffix saattaa aiheuttaa väsymystä, mikä voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

- ➔ Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin olet varma, ettei tämä koske sinua.

Zeffix sisältää natriumia

Tämä lääkealmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Zeffixiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pidä jatkuvasti yhteyttä lääkäriin

Zeffix auttaa pitämään hepatiitti B -infektion hallinnassa. Sinun on jatkettava sen ottamista joka päivä pitämään tautisi hallinnassa ja estämään sen pahenemisen.

→ **Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Zeffixin ottamista ilman, että lääkäri neuvoo tekemään niin.**

Kuinka paljon Zeffixiä on otettava

Tavanomainen Zeffix-annos on yksi tabletti (100 mg lamivudiinia) kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuaisten toiminnassa häiriötä. Zeffixistä on olemassa oraali liuos potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän annoksen tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

→ **Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä koskee sinua.**

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio tai jotka voivat saada HIV-infektion

Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, jota ei hoideta lääkkeillä samanaikaisesti kun käytät lamivudiinia hepatiitti B -infektion hoitoon, HI-virus voi kehittää vastustuskyvyn tietyille HIV-lääkkeille ja muuttua vaikeammin hoidettavaksi. Lamivudiinia voidaan käyttää myös HIV-infektion hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on HIV-infektio. Lääkäri saattaa hoitaa sinua toisella lääkkeellä, joka sisältää suuremman annoksen lamivudiinia, yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa, sillä pienempi lamivudiiniannos 100 mg ei riitä HIV-infektion hoitoon.

Jos suunnittelet muuttavasi HIV-lääkitystäsi, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

→ **Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä koskee sinua.**

Niele tabletit kokonaisina veden kera. Zeffix voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Zeffixiä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian suuren annoksen Zeffix-valmistetta ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, lähimmän sairaalan päivystykseen tai Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147 111) lisäohjeiden saamiseksi. Jos mahdollista näytä heille Zeffix-valmisteen pakkaus.

Jos unohdat ottaa Zeffixiä

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Jatka sen jälkeen lääkkeen ottamista kuten ennenkin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Älä lopeta Zeffixin ottoa

Älä lopeta Zeffixin ottamista keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. On vaara, että hepatiitti-infektiosi pahenee (ks. kohta 2). Kun lopetat Zeffixin ottamisen, lääkäri seuraa sinua ainakin neljän kuukauden ajan ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa verikokeiden ottamista kohonneiden maksaentsyymiarvojen havaitsemiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Zeffixillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävä tunne kurkussa, päänsärky, mahavaivat ja -kivut,

pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, maksaentsyymiarvojen ja lihasten tuottamien entsyymien määrän nousu (ks. *alla*).

Allerginen reaktio

Nämä ovat harvinaisia (voi esiintyä 1 potilaalla tuhannesta). Oireita ovat:

- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- nielemis- tai hengitysvaikeudet.

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos saat näitä oireita. **Lopeta Zeffixin käyttö.**

Haittavaikutukset, joita Zeffixin katsotaan aiheuttavan

Hyvin yleinen haittavaikutus (näitä voi olla useammalla kuin yhdellä kymmenestä), jotka voivat näkyä verikokeissa:

- joidenkin maksaentsyymien (*transaminaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki maksatulehduksesta tai maksavaurioista.

Yleinen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä):

- krampit ja lihaskivut
- koholla oleva ihottuma tai paukammat missä tahansa keholla.

Yleinen haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinifosfokinaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki kudolvaurioista.

Hyvin harvinainen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä-tuhannesta):

- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Muita haittavaikutuksia

Muita haittavaikutuksia on ollut hyvin pienellä määrällä potilaista, mutta niiden tarkkaa esiintyvyyttä ei tiedetä:

- lihaskudoksen vauriot
- maksasairauden merkittävä paheneminen Zeffix-hoidon lopettamisen jälkeen tai hoidon aikana, jos hepatiitti B -virus tulee resistentiksi Zeffixille. Tämä tila voi joillakin potilailla johtaa kuolemaan.

Haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*).

Jos saat haittavaikutuksia

➔ **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zeffixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zeffix sisältää

Vaikuttava aine on lamivudiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lamivudiinia.

Muut aineosat ovat: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli 400 ja polysorbaatti 80, synteettinen keltainen ja punainen rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zeffix kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan sinettisuojatussa 28 tai 84 tabletin läpipainopakkauksessa. Tabletit ovat kermakaramellin värisiä, kapselin mallisia, kaksoiskuperia ja niissä on kaiverrus "GX CG5" toisella puolella.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Valmistaja

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Puola

Myyntiluvan haltija

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zeffix 5 mg/ml oraaliliuos lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zeffix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeffixiä
3. Miten Zeffixiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
7. Zeffixin säilyttäminen
8. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zeffix on ja mihin sitä käytetään

Zeffixin vaikuttava aine on lamivudiini.

Zeffixiä käytetään pitkäaikaista (kroonista) hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon.

Zeffix on viruslääke, joka heikentää hepatiitti B -virusta ja se kuuluu *nukleosidianalogikänteiskopioijaentsyymien estäjiksi (NRTI)* kutsuttuihin lääkkeisiin.

Hepatiitti B on virus, joka aiheuttaa pitkäaikaisen (kroonisen) maksatulehduksen ja voi johtaa maksavaurioon. Zeffixiä voidaan käyttää potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, mutta maksa kuitenkin toimii normaalisti (kompensoitu maksasairaus) ja yhdessä muiden lääkkeiden kanssa potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö eikä maksa toimi normaalisti (dekompensoitu maksasairaus).

Zeffix-hoito voi vähentää kehossasi olevien hepatiitti B -virusten määrää. Tämän pitäisi pienentää maksavauriota ja parantaa maksasi toimintakykyä. Zeffix-hoito ei vaikuta samalla tavalla kaikkiin potilaisiin. Lääkäri valvoo säännöllisillä verikokeilla, miten hoito tehoaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeffixiä

Terveyspalvelujen tuottajan tulee tarjota sinulle neuvontaa ja testausta HIV-infektion varalta ennen lamivudiinin aloittamista hepatiitti B -infektion hoitoon sekä hoidon aikana. Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, ks. kohta 3.

Älä ota Zeffixiä

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut Zeffixiä tai muita samanlaisia lääkkeitä saavat potilaat ovat alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Sinun on hyvä tietää lisäriskeistä:

- jos sinulla on joskus ollut muunlaisia **maksasairauksia**, kuten hepatiitti C -infektio
 - jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen).
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin näistä koskee sinua.** Voit tarvita ylimääräisiä tarkistuskäyntejä, joihin liittyy myös verikokeita, lääkityksesi aikana. **Ks.** lisätietoja riskeistä **kohdasta 4.**

Älä lopeta Zeffix-hoitoa ilman lääkärin ohjetta, koska on olemassa mahdollisuus, että maksatulehduksesi pahenisi. Kun lopetat Zeffix-hoidon, lääkäri jatkaa seurantaasi vähintään neljän kuukauden ajan mahdollisten ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa, että sinulta otetaan verinäytteitä maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi. Kohonneet maksaentsyymiarvot saattavat olla merkki maksavauriosta. **Ks.** lisätietoa Zeffixin ottamisesta **kohdasta 3.**

Suojaa muita ihmisiä

Hepatiitti B -infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on tämä infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja injektioneuloja). Zeffix ei estä sinua tartuttamasta hepatiitti B -infektiota muihin. Suojataksesi muita hepatiitti B -tartunnalta:

- **Käytä kondomia**, jos harrastat suuseksiä tai olet sukupuoliyhteydessä.
- **Varo veren välityksellä tapahtuvaa tartuntaa** – esimerkiksi älä käytä samoja neuloja muiden kanssa.

Muut lääkevalmisteet ja Zeffix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, mukaan lukien luontaislääkkeet ja muut reseptivapaat lääkkeet.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos alat käyttää jotain uutta lääkettä Zeffix-hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää yhdessä Zeffixin kanssa:

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV:n** (AIDS-virustartunnan) hoitoon
- emtrisitabiini, jota käytetään **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon
- kladribiini, jota käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon.

→ **Kerro lääkärille**, jos saat jotain näistä lääkkeistä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **keskustele lääkärin kanssa** Zeffixin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä vaaroista ja hyödyistä.

Älä lopeta Zeffix-hoitoa ilman lääkärin määräystä.

Imetys

Zeffix voi erittyä äidinmaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

→ **keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Zeffixiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zeffix saattaa aiheuttaa väsymystä, mikä voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

→ Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin olet varma, ettei tämä koske sinua.

Zeffix sisältää sokeria, säilytysaineita, propyleeniglykolia ja natriumia

Jos olet diabeetikko, huomioi, että yksi annos Zeffixiä (100 mg = 20 ml) sisältää 4 g sakkaroosia.

Zeffix sisältää sakkaroosia. Jos lääkäri on sanonut, että olet intolerantti joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat tätä lääkettä. Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

Zeffix sisältää säilöntäaineita (*parahydroksibetsoaatteja*), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneenä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 400 mg propyleeniglykolia per 20 ml:n annos.

Tämä lääkevalmiste sisältää 58,8 mg natriumia (keittosuolan/ruokasuolan pääainesosa) per 20 ml:n annos, joka vastaa 2,9% WHO:n päivittäisestä 2 g:n enimmäissuosituksesta aikuisille.

3. Miten Zeffixiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pidä jatkuvasti yhteyttä lääkäriin

Zeffix auttaa pitämään hepatiitti B -infektion hallinnassa. Sinun on jatkettava sen ottamista joka päivä pitämään tautisi hallinnassa ja estämään sen pahenemisen.

→ **Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Zeffixin ottamista ilman, että lääkäri neuvoo tekemään niin.**

Kuinka paljon Zeffixiä on otettava

Tavanomainen Zeffix-annos on 20 ml (100 mg lamivudiinia) kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuaisten toiminnassa häiriötä.

→ **Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä koskee sinua.**

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio tai jotka voivat saada HIV-infektion

Jos sinulla on tai jos saat HIV-infektion, jota ei hoideta lääkkeillä samanaikaisesti kun käytät lamivudiinia hepatiitti B -infektion hoitoon, HI-virus voi kehittää vastustuskyvyn tietyille HIV-lääkkeille ja muuttua vaikeammin hoidettavaksi. Lamivudiinia voidaan käyttää myös HIV-infektion hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on HIV-infektio. Lääkäri saattaa hoitaa sinua toisella lääkkeellä, joka sisältää suuremman annoksen lamivudiinia, yleensä 150 mg kahdesti vuorokaudessa, sillä pienempi lamivudiiniannos 100 mg ei riitä HIV-infektion hoitoon.

Jos suunnittelet muuttavasi HIV-lääkitystäsi, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

→ **Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä koskee sinua.**

Zeffix voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Ks. tämän pakkausselosteen kohdan 6 jälkeen esitetty kaavio siitä, miten mitata ja ottaa lääkeannos.

Jos otat enemmän Zeffixiä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian suuren annoksen Zeffix-valmistetta ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, lähimmän sairaalan päivystykseen tai Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147 111) lisäohjeiden saamiseksi. Jos mahdollista näytä heille Zeffix-valmisteen pakkaus.

Jos unohtat ottaa Zeffixiä

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Jatka sen jälkeen lääkkeen ottamista kuten ennenkin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Älä lopeta Zeffixin ottoa

Älä lopeta Zeffixin ottamista keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. On vaara, että hepatiitti-infektiosi pahenee (*ks. kohta 2*). Kun lopetat Zeffixin ottamisen, lääkäri seuraa sinua ainakin

neljän kuukauden ajan ongelmien varalta. Tämä tarkoittaa verikokeiden ottamista kohonneiden maksaentsyymi-arvojen havaitsemiseksi. Kohonneet maksaentsyymi-arvot saattavat olla merkki maksavauriosta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Zeffixillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat väsymys, hengitystieinfektiot, epämiellyttävä tunne kurkussa, päänsärky, mahavaivat ja -kivut, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, maksaentsyymi-arvojen ja lihasten tuottamien entsyymien määrän nousu (ks. alla).

Allerginen reaktio

Nämä ovat harvinaisia (voi esiintyä 1 potilaalla tuhannesta). Oireita ovat:

- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
 - nielemis- tai hengitysvaikeudet.
- ➔ Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat näitä oireita. **Lopeta Zeffixin käyttö.**

Haittavaikutukset, joita Zeffixin katsotaan aiheuttavan

Hyvin yleinen haittavaikutus (näitä voi olla useammalla kuin yhdellä kymmenestä), jotka voivat näkyä verikokeissa:

- joidenkin maksaentsyymien (*transaminaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki maksatulehduksesta tai maksavaurioista.

Yleinen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä):

- krampit ja lihaskivut
- koholla oleva ihottuma tai paukamet missä tahansa keholla.

Yleinen haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiini-fosfokinaasien*) määrän lisääntyminen. Tämä voi olla merkki kudolvaurioista.

Hyvin harvinainen haittavaikutus (näitä voi olla enintään yhdellä kymmenestä-tuhannesta):

- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Muita haittavaikutuksia

Muita haittavaikutuksia on ollut hyvin pienellä määrällä potilaista, mutta niiden tarkkaa esiintyvyyttä ei tiedetä:

- lihaskudoksen vauriot
- maksasairauden merkittävä paheneminen Zeffix-hoidon lopettamisen jälkeen tai hoidon aikana, jos hepatiitti B -virus tulee resistentiksi Zeffixille. Tämä tila voi joillakin potilailla johtaa kuolemaan.

Haittavaikutus, joka voi näkyä verikokeissa:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrän väheneminen (*trombosytopenia*).

Jos saat haittavaikutuksia

➔ **Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.** Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zeffixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke kuukauden kuluttua avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zeffix sisältää

Vaikuttava aine on lamivudiini. Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 5 mg lamivudiinia.

Muut aineosat ovat: sakkaroosi, metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E216), sitruunahappo, propyleeniglykoli (E1520), natriumsitraatti, keinotekoinen mansikka-aromi, keinotekoinen banaaniaromi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Zeffix oraaliliuos toimitetaan koteissa, joissa on turvakorkillinen valkoinen polyetyleenipullo. Oraaliliuos on kirkasta, väritöntä tai vaalean keltaista ja se maistuu mansikalta/banaanilta. Pullossa on 240 ml lamivudiiniliuosta (5 mg/ml). Pakkauksessa on myös mittaruisku, jossa on millilitra-asteikko ja välikappale, jolla ruisku voidaan liittää pulloon.

Valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
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 7741 111

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

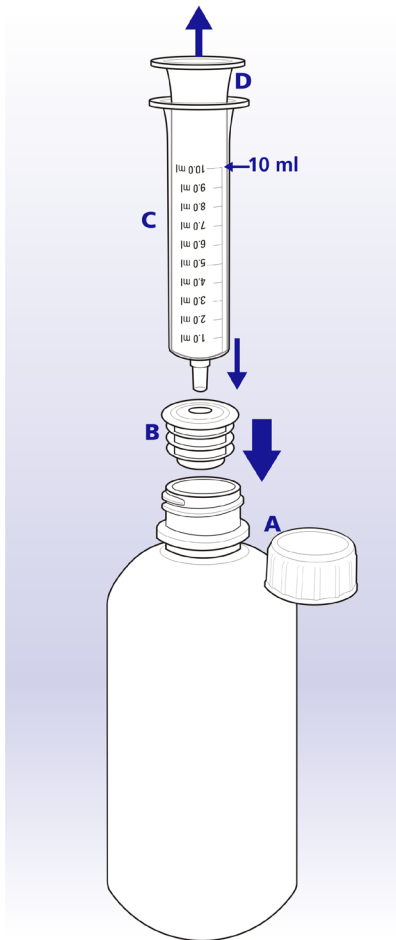
Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Miten lääkeannos mitataan ja otetaan



Käytä pakkauksessa olevaa mittaruiskua mitataksesi annoksesi tarkasti seuraavan ohjeen mukaan (ks. myös kohta 3).

Täytenä mittaruisku sisältää **10 ml liuosta**

1. **Poista adapteri muovipakkauksesta.**
2. **Irroita välikappale** mittaruiskusta.
3. **Poista lapsiturvallinen korkki (A)** pullosta. Laita se talteen.
4. Pidä kiinni pullosta. **Työnnä muovinen välikappale (B)** pullon kaulaan niin pitkälle kuin se menee.
5. **Kiinnitä ruisku (C)** tukevasti välikappaleeseen.
6. Käännä pullo ylösalaisin.
7. **Vedä mittaruiskun mäntää (D)**, kunnes mittaruiskussa on ensimmäinen osa annostasi.
8. Käännä pullo oikeinpäin ja **irrota ruisku välikappaleesta.**
9. **Laita mittaruisku suuhusi**, kärki poskeasi vasten. **Paina mäntää hitaasti**, niin, että voit niellä sen helposti. **Älä työnnä mäntää liian nopeasti**; nopea ruiskuttaminen suun takaosaan voi aiheuttaa lääkkeen menemisen "väärään kurkkuun".
10. **Toista kohdat 3–7** kunnes olet ottanut koko annoksen. Esimerkiksi, jos annoksesi on 20 ml, sinun on otettava kaksi täyttä mittaruiskullista lääkettä.
11. **Ota mittaruisku pullosta** ja **pese** se hyvin puhtaalla vedellä. Anna sen kuivua täysin ennen kuin käytät sitä uudestaan. Jätä välikappale pulloon.
12. **Sulje pullo tiukasti** panemalla korkki paikalleen.

Hävitä oraaliliuos kuukauden kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.