

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeffix 100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna (*Lamivudine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Graudzēta cukura krāsā, apvalkota, kapsulas formas, abpusēji izliekta, aptuvenie izmēri – 11 mm x 5 mm, vienā pusē iespiests “GX CG5”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zeffix ir indicēts hroniska hepatīta B ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība ar pierādītu aktīvu vīrusa replikāciju, pastāvīgi paaugstinātu seruma alaninaminotransferāzes (AlAT) līmeni un histoloģiski pierādītu aktīvu aknu iekaisumu un/vai fibrozi. Lamivudīna terapijas uzsākšana var tikt apsvērta tikai gadījumos, kad terapija ar citu pretvīrusu līdzekli, kam ir augstāka ģenētiskā barjera pret rezistenci, nav pieejama vai piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- dekompensēta aknu slimība – lietošanai kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Zeffix jāuzsāk ārstam, kas ir pieredzējis hroniska hepatīta B ārstēšanā.

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā Zeffix deva ir 100 mg vienu reizi dienā.

Lai samazinātu rezistences risku un panāktu ātru vīrusu supresiju, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību lamivudīns vienmēr jālieto kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu.

##### *Terapijas ilgums*

Optimālais terapijas ilgums nav zināms.

- Pacientiem ar HBeAg pozitīvu hronisku hepatītu B (HHB) bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz 6-12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBeAg serokonversija (HBeAg un HBV DNS zudums ar HBe antivielu noteikšanu), lai samazinātu viroloģiska recidīva risku, vai līdz HBsAg serokonversijai, vai līdz terapija kļūst neefektīva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc terapijas pārtraukšanas ir regulāri jākontrolē AlAT un HBV DNS līmenis serumā, lai atklātu iespējama vēlīna viroloģiska recidīva rašanos.

- Pacienti ar HBeAg negatīvu HHB (pirms-serdes mutāciju) bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz saņemti pierādījumi, ka terapija vairs nav efektīva. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā ieteicama regulāra novērtēšana, lai apstiprinātu, ka izvēlētās terapijas turpināšana pacientam joprojām ir piemērota.
- Pacienti ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi un aknu transplantācijas recipientiem terapijas pārtraukšana netiek rekomendēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja lamivudīna lietošana tiek pārtraukta, pacienti periodiski jānovēro, lai noteiktu iespējamās hepatīta recidīva pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Klīniskā rezistence*

Pacienti, kuriem ir HBeAg pozitīvs vai HBeAg negatīvs HHB, HBV YMDD (tirozīna-metionīna-aspartāta-aspartāta ķēdes) mutācijas rašanās var izraisīt terapeitiskās atbildes reakcijas mazināšanos pret lamivudīnu; par to liecina HBV DNS un AlAT līmeņa paaugstināšanās, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā. Lai mazinātu rezistences risku pacientiem, kas saņem lamivudīnu monoterapijas veidā, saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām ir jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana, ja HBV DNS līmenis serumā saglabājas nosakāms pēc 24 nedēļas ilgas vai ilgākas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru bojājums*

Pacienti ar vidēji smagu līdz smagu nieru bojājumu samazinātā renālā klīrensa dēļ palielinās lamivudīna koncentrācija serumā (AUC). Tādēļ pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min deva jāsamazina. Ja nepieciešama Zeffix deva, kas mazāka par 100 mg, jāordinē šķīdums perorālai lietošanai (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Zeffix dozēšana pacientiem ar samazinātu renālo klīrensu

<b>Kreatinīna klīrenss ml/min</b>	<b>Zeffix šķīduma iekšķīgai lietošanai pirmā deva *</b>	<b>Uzturošā deva vienu reizi dienā</b>
<b>no 30 līdz &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>no 15 līdz &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>no 5 līdz &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\*Zeffix šķīdums perorālai lietošanai satur 5 mg/ml lamivudīna.

Pieejamie dati par pacientiem, kam tika veikta intermitējoša hemodialīze (4 stundu dialīze 2–3 reizes nedēļā vai mazāk), liecina, ka pēc lamivudīna pirmās devas samazināšanas atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam turpmāka devas pielāgošana dialīzes laikā nav nepieciešama.

##### *Aknu bojājums*

Dati, kas iegūti par pacientiem ar aknu bojājumu, tai skaitā pacientiem ar aknu slimībām beigu stadijās, kuri gaida transplantāciju, liecina, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Pamatojoties uz šiem datiem, pacientiem ar aknu bojājumu devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien to nepavada arī nieru bojājums.

##### *Vienlaicīga HIV infekcija*

Lai ārstētu pacientus, kuri ir vienlaikus inficēti ar HIV un kuri pašlaik saņem vai plāno saņemt kombinētu pretretrovīrusu terapiju, tostarp lamivudīnu, jālieto HIV infekcijas ārstēšanai parakstītā lamivudīna deva (parasti 150 mg divreiz dienā kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm).

### *Gados vecāki cilvēki*

Normālam novecošanās procesam, ko pavadā nieru darbības pavājināšanās, nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo lamivudīna iedarbību gados vecākiem pacientiem, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrens ir < 50 ml/min.

### *Pediātriskā populācija*

Zeffix drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.4. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### Lietošanas veids

Iekšķīgi.

Zeffix var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hepatīta paasināšanās

##### *Paasinājums ārstēšanas laikā*

Spontāna hroniska B hepatīta paasināšanās notiek salīdzinoši bieži un tai raksturīga pārejoša ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā. Pēc antivīrusu terapijas uzsākšanas, pazeminoties HBV DNS līmenim serumā, dažiem pacientiem var paaugstināties ALAT līmenis serumā. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību reizē ar šo ALAT līmeņa paaugstināšanos serumā parasti nenovēroja palielinātu bilirubīna koncentrāciju serumā vai aknu dekompensācijas pazīmes.

Pagarinātas terapijas laikā ir identificētas HBV vīrusu subpopulācijas (HBV YMDD mutācija) ar samazinātu jutību pret lamivudīnu. Dažiem pacientiem HBV YMDD mutācijas attīstība var izraisīt hepatīta paasinājumu, ko primāri nosaka pēc seruma ALAT paaugstināšanās un HBV DNS atkārtotas rašanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir HBV YMDD mutācija, saskaņā ar terapijas vadlīnijām jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Paasinājums pēc ārstēšanas pārtraukšanas*

Pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu, novērots akūts hepatīta paasinājums, ko parasti atklāj pēc ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā un atkārtotas HBV DNS parādīšanās. III fāzes kontrolētos pētījumos, veicot novērošanu bez aktīvas ārstēšanas, ALAT līmeņa paaugstināšanās (vairāk nekā 3 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums pēc ārstēšanas pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu, bija lielāks (21%) nekā tiem, kuri saņēma placebo (8%). Taču pacientu daļa, kuriem pēc ārstēšanas ALAT līmeņa paaugstināšanās saistījās ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, bija maza un abās ārstēšanas grupās līdzīga (skatīt 3. tabulā 5.1. apakšpunktā). Ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem vairumā gadījumu ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota laikā no 8. līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas. Vairums gadījumu bija pašierobežojoši, tomēr ir konstatēti daži letāli iznākumi. Ja Zeffix terapija tiek pārtraukta, pacienti regulāri jānovēro gan klīniski, gan veicot seruma aknu funkcionālos testus (ALAT un bilirubīna līmeni) vismaz četrus mēnešus un vēlāk pēc klīniskām indikācijām.

##### *Paasinājums pacientiem ar dekompensētu cirozi*

Transplantātu recipientiem un pacientiem ar dekompensētu cirozi pastāv lielāks aktīvas vīrusa replikācijas risks. Sakarā ar kritisku aknu funkciju šiem pacientiem hepatīta reaktivācija, pārtraucot lamivudīna lietošanu, vai efektivitātes zudums ārstēšanas laikā var izraisīt smagu un pat letālu dekompensāciju. Šiem pacientiem ārstēšanas laikā jākontrolē klīniskie, virusoloģiskie un seroloģiskie rādītāji, kas saistīti ar hepatītu B, aknu un nieru funkcijas un antivirālā atbilde (vismaz reizi mēnesī)

un, ja terapija kāda iemesla dēļ tiek pārtraukta, vismaz 6 mēnešus pēc tās. Pie laboratoriskajiem rādītājiem, ko nepieciešams kontrolēt, pieder (kā minimums) seruma AlAT, bilirubīns, albumīns, urīnvielas slāpekļis asinīs, kreatinīns un virusoloģiskais stāvoklis: HBV antigēns/antiviela un seruma HBV DNS koncentrācija, ja iespējams. Pacientiem, kam ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas aknu mazspējas pazīmes, pēc vajadzības šie rādītāji jākontrolē biežāk.

Nav pietiekami daudz datu par lamivudīna terapijas atsākšanas ieguvumu pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas parādās hepatīta recidīva pazīmes.

### Mitohondriju disfunkcija

*In vitro* un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai. Galvenās ziņotās blakusparādības bija hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija), vielmaiņas traucējumi (hiperlipazēmija). Ir ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Neiroloģiskie traucējumi var būt pārejoši vai paliekoši. Katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai, attiecīgu pazīmju vai simptomu gadījumā jāveic klīniska un laboratoriska novērošana, un tie pilnībā jāizmeklē, lai konstatētu iespējamu mitohondriju disfunkciju.

### Pediātriskā populācija

Lamivudīns ir ticis lietots bērniem (no 2 gadu vecuma) un pusaudžiem ar kompensētu hronisku B hepatītu. Taču datu ir maz, tāpēc lamivudīna lietošana šai pacientu grupai pašlaik netiek ieteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Delta hepatīts vai C hepatīts

Lamivudīna efektivitāte pacientiem, kuriem ir Delta hepatīta vai C hepatīta koinfekcija, nav noteikta, tādēļ jāievēro piesardzība.

### Imūnsupresīva terapija

Datu par lamivudīna lietošanu HBeAg negatīviem (pirms-serdes mutāciju) pacientiem un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem arī imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā pretvēža ķīmijterapiju, ir maz. Šādiem pacientiem lamivudīns jālieto piesardzīgi.

### Uzraudzība

Zeffix terapijas laikā pacienti ir regulāri jānovēro. AlAT un HBV DNS līmenis serumā jānosaka reizi trīs mēnešos, un HbeAg pozitīviem pacientiem HbeAg jānosaka reizi sešos mēnešos.

### Vienlaicīga HIV infekcija

Ārstējot pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju, kuri pašlaik lieto vai kuriem tiek plānots terapijā izmantot kombinētu pretretrovīrusu līdzekļu shēmu, kas ietver lamivudīnu, jālieto HIV ārstēšanai paredzētā lamivudīna deva (parasti 150 mg divas reizes dienā, kombinējot ar citiem pretretrovīrusu preparātiem).

HBV infekcijas ārstēšanai paredzētā parastā 100 mg lamivudīna deva nav piemērota pacientiem, kuri inficējas ar HIV vai kuriem ir vienlaicīga HBV un HIV infekcija. Ja pacientam ar nediagnosticētu vai neārstētu HIV infekciju ir parakstīta lamivudīna deva, kas ieteikta HBV infekcijas ārstēšanai, šī subterapeitiskā deva un HIV infekcijas ārstēšanai nepiemērotā monoterapija var izraisīt strauju HIV rezistences rašanos un ierobežot ārstēšanas iespējas. Visiem pacientiem pirms HBV infekcijas ārstēšanas uzsākšanas ar lamivudīnu un periodiski ārstēšanas laikā jāpiedāvā konsultācijas par HIV un testēšana.

## B hepatīta transmisija

Informācijas par augļa inficēšanos ar B hepatīta vīrusu no mātes organisma, ja sieviete grūtniecības laikā lieto lamivudīnu, ir maz. Zīdaiņiem jāveic ieteicamā B hepatīta vīrusa standartvakcinācija.

Pacienti jābrīdina, ka nav pierādīts, ka lamivudīna terapija samazina B hepatīta vīrusu transmisijas risku uz apkārtējiem, tāpēc joprojām jāievēro attiecīgi piesardzības pasākumi.

## Mijiedarbība ar citām zālēm

Zeffix nedrīkst lietot kombinācijā ar jebkādiem citiem lamivudīnu saturošiem medikamentiem vai emtricitabīnu saturošiem medikamentiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Papildvielas

Zeffix satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metaboliskā mijiedarbība ir maz ticama sakarā ar ierobežotu metabolismu un saistīšanos ar plazmas proteīniem, kā arī neizmainītas vielas gandrīz pilnīgu izdalīšanos caur nierēm.

Lamivudīns pārsvarā izdalās aktīvas organisku katjonu sekrēcijas veidā. Jāapsver iespējamā mijiedarbība, lietojot to kopā ar citiem medikamentiem, īpaši, ja to galvenais eliminācijas veids ir aktīva renāla ekskrecija ar organisku katjonu transporta sistēmas palīdzību, kā, piemēram, trimetoprimam. Citi medikamenti (piemēram, ranitidīns, cimetidīns) tikai daļēji eliminējas šādā ceļā, un tiem mijiedarbība ar lamivudīnu nav pierādīta.

Vielām, kas pārsvarā izdalās aktīvas organisku anjonu sekrēcijas ceļā vai glomerulāras filtrācijas ceļā, ir maz ticama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar lamivudīnu.

160 mg/ 800 mg trimetoprima/ sulfametoksazola lietošana palielināja lamivudīna ekspozīciju par apmēram 40%. Lamivudīns neietekmēja trimetoprima vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Tomēr, ja pacientam nav nieru bojājuma, lamivudīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojot zidovudīnu vienlaikus ar lamivudīnu, tika novērota neliela zidovudīna  $C_{max}$  palielināšanās (par 28%), tomēr kopējā koncentrācija (AUC) būtiski nemainījās. Zidovudīns neietekmēja lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietojot lamivudīnu un alfa interferonu, farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro. Lietojot lamivudīnu kopā ar bieži pielietotiem imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, ciklosporīnu A) klīniski nozīmīga nelabvēlīga mijiedarbība netika novērota. Tomēr oficiāli pētījumi par mijiedarbību nav veikti.

## Emtricitabīns

Līdzīgu īpašību dēļ Zeffix nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, piemēram, ar emtricitabīnu. Turklāt Zeffix nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kuras satur lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Kladribīns

*In vitro* lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Sorbīts

Sorbīta šķīduma (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) un vienas 300 mg devas lamivudīna (pieaugušu HIV pacientu dienas deva) šķīduma iekšķīgai lietošanai vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija no devas atkarīgs lamivudīna iedarbības ( $AUC_{\infty}$ ) samazinājums par 14%, 32% un 36% un lamivudīna  $C_{max}$  samazinājums par 28%, 52% un 55% pieaugušajiem. Ja iespējams, jāizvairās no Zeffix ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Lamivudīna pētījumi ar dzīvniekiem liecina par biežākiem embriju agrīnas bojāejas gadījumiem trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka lamivudīns šķērso placentāro barjeru cilvēka organismā.

Par cilvēkiem pieejamie dati no Pretretrovīrusu grupas zāļu grūtniecības reģistra, kurā apkopota informācija par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles pirmajā trimestrī, un par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par patoloģijas izraisītu iedarbību vai ietekmi uz augli vai jaundzimušo. Mazāk nekā 1% šo sieviešu tika ārstēta HBV infekcija, bet lielākajai daļai tika ārstēta HIV infekcija, lietojot šīs zāles lielākā devā un kopā ar citām zālēm. Zeffix var lietot grūtniecības laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams. Ja pacientes tiek ārstētas ar lamivudīnu un zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ir jāapsver hepatīta recidīva iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

#### Barošana ar krūti

Pamatojoties uz informāciju par HIV ārstēšanu 200 mātes/bērna pāriem, zīdaiņiem, kuru mātes zīdīšanas perioda laikā saņēmušas terapiju pret HIV, lamivudīna koncentrācija serumā ir ļoti maza (mazāk nekā 4% no koncentrācijas mātes serumā) un pakāpeniski samazinās līdz nenosakāmam līmenim, ar krūti barotam zīdaiņim sasniedzot 24 nedēļu vecumu. Kopējais lamivudīna daudzums, ko uzņem ar krūti barots zīdaiņis, ir ļoti mazs, tādēļ visticamāk sasniegtā lamivudīna koncentrācija būs ar suboptimālu pretvīrusu ietekmi. B hepatīts mātei nav kontraindikācija zīdīšanai, ja dzemdību laikā tiek veikta B hepatīta profilaksei atbilstoša jaundzimušā aprūpe, un nav pierādījumu, ka maza lamivudīna koncentrācija mātes pienā izraisa blakusparādības zīdaiņim. Tādēļ, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei, var apsvērt bērna barošanu ar krūti, ja māte zīdīšanas periodā saņem lamivudīna terapiju pret HBV. Ja, neraugoties uz adekvātu profilaksi, HBV no mātes ticis nodots bērnam, jāapsver zīdīšanas pārtraukšana, lai mazinātu pret lamivudīnu rezistentu HBV mutāciju rašanās risku zīdaiņim.

#### Fertilitāte

Reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Mitohondriju disfunkcija

*In vitro* un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar lamivudīnu ziņots par savārgumu un nogurumu. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un lamivudīna iespējamās blakusparādības.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Blakusparādību un laboratoro izmaiņu (izņemot ALAT un KFK līmeņa paaugstināšanos, skat. tālāk) biežums placebo un lamivudīna grupas pacientiem bija līdzīgs. Biežāk novērotās blakusparādības bija vispārējs vājums un nogurums, elpceļu infekcijas, rīkles un mandeļu kairinājums, galvassāpes, diskomforta sajūta un sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, sadalot tās pa organisma sistēmām un pēc sastopamības. Sastopamības kategorija norādīta tikai tām blakusparādībām, kam ir vismaz iespējama cēloniska saistība ar lamivudīnu. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Blakusparādībām piešķirtās sastopamības kategorijas galvenokārt pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos, kuros kopumā 1171 pacients ar hronisku B hepatītu saņēma lamivudīnu 100 mg devā.

<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi	Trombocitopēnija
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti reti	Laktacidoze
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Reti	Angioneirotiskā tūska
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	ALAT līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ir ziņojumi par hepatīta paasinājumiem ārstēšanas laikā un pēc lamivudīna atcelšanas, kas sākotnēji tika atklāti, konstatējot ALAT līmeņa paaugstināšanos serumā. Vairums no gadījumiem bija pašierobežojoši, tomēr ļoti reti tika novēroti arī letāli iznākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži	Izsitumi, nieze
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži	KFK līmeņa paaugstināšanās
Bieži	Muskuļu bojājumi, tai skaitā mialģija un krampji*
Nav zināmi	Rabdomiolīze

\* III fāzes pētījumos lamivudīna terapijas grupā novērotais sastopamības biežums nepārsniedza to, kas novērots placebo grupā

##### Pediātriskā populācija

Ņemot vērā mazo datu apjomu par 2 – 17 gadus veciem bērniem, nav atklāta jauna drošuma informācija, salīdzinot ar pieaugušajiem.

##### Citas īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar HIV infekciju ir ziņots par pankreatīta un perifēras neiropātijas (vai parestēzijas) gadījumiem. Pacientiem ar hronisku hepatītu B netika novērotas šādu gadījumu rašanās biežuma atšķirības, ārstējot tos ar placebo vai lamivudīnu.



## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pēc akūtas lamivudīna pārdozēšanas nav identificētas specifiskas pazīmes vai simptomi, izņemot tos, kas uzskaitīti kā nevēlamas blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un pēc nepieciešamības jāpielieto parastā balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā varētu veikt ilgstošu hemodialīzi, lai gan šī iespēja nav pētīta.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATKĶ kods: J05AF05.

#### Darbības mehānisms

Lamivudīns ir pretvīrusu līdzeklis, kas darbojas pret hepatīta B vīrusu visās pētītajās šūnu rindās un eksperimentāli inficētos dzīvniekos.

Lamivudīns gan inficētajās, gan neinficētajās šūnās metabolizējas par trifosfāta (TF) atvasinājumu, kas ir pirmvielas aktīvā forma. Trifosfāta intracelulārais eliminācijas pusperiods hepatocītos *in vitro* ir 17–19 stundas. Lamivudīna TF darbojas kā HBV vīrusa polimerāzes substrāts.

Lamivudīna TF, iekļaujoties DNS ķēdē un sekojoši to pārraujot, bloķē turpmāko vīrusa DNS veidošanos.

Lamivudīna TF nekavē normālu šūnu dezoksīnukleotīda metabolismu. Tas nedaudz inhibē zīdītāju DNS  $\alpha$  un  $\beta$  polimerāzes. Bez tam lamivudīna TF ir neliela ietekme uz DNS daudzumu zīdītāju šūnā.

Raudzēs par darbīgās vielas ietekmi uz mitohondriju struktūru un DNS daudzumu un funkciju lamivudīns neradīja nozīmīgu toksisku ietekmi. Tas ļoti nedaudz mazināja DNS daudzumu mitohondrijos, tas neiekļaujas mitohondriju DNS pastāvīgi un nedarbojas kā mitohondriju DNS gamma polimerāzes inhibitors.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HbeAg pozitīvu HHB un kompensētu aknu slimību*  
Kontrolētos pētījumos 1 gadu ilga terapija ar lamivudīnu ievērojami nomāca HBV DNS replikāciju (34-57% pacientu rādītāji bija zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa (*Abbott Genostics* šķīduma hibridizācijas tests, zemākais nosakāmais līmenis < 1,6 pg/ml)), normalizēja AlAT līmeni (40-72% pacientu), inducēja HbeAg serokonversiju (HbeAg zudums un HbeAb noteikšana ar HBV DNS zudumu [parastajos izmeklējumos], 16-18% pacientu), uzlaboja histoloģiskos rādītājus (38-52% pacientu Knodell histoloģiskās aktivitātes indekss [HAI] samazinājās vismaz par 2 punktiem) un samazināja fibrozes progresēšanu (3-17% pacientu) un pāreju cirozē.

Lamivudīna terapijas turpināšana vēl 2 gadus pacientiem, kuri nerasniedza HbeAg serokonversiju pirmajā kontrolētā pētījuma gadā, radīja turpmāku tiltveida fibrozes uzlabošanu. No pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 41/82 (50%) pacientu samazinājās aknu iekaisums un 40/56 (71%) pacientu ar HBV ne-YMDD mutāciju bija uzlabošanās. Tiltveida fibrozes uzlabošanu novēroja 19/30 (63%) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 22/44 (50%) pacientu ar mutāciju. Pieciem procentiem (3/56) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 13% pacientu (11/82) ar YMDD mutāciju novēroja aknu iekaisuma pasliktināšanos, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Fibrozes pāreju cirozē novēroja 4/68 (6%) pacientu ar YMDD mutāciju, bet nevienam pacientam ar ne-YMDD mutāciju.

Paplašinātas terapijas pētījumā ar aziātu grupas pacientiem (NUCB3018) HbeAg serokonversijas koeficients un ALAT normalizācijas koeficients pēc piecu gadu terapijas bija attiecīgi 48% (28/58) un 47% (15/32). HbeAg serokonversija bija paaugstināta pacientiem ar paaugstinātu ALAT līmeni: serokonversiju novēroja 77% (20/26) pacientu, kuriem ALAT līmenis pirms terapijas divas reizes pārsniedza normas augšējo robežu. Pēc piecu gadu terapijas visiem pacientiem HBV DNS līmenis nebija nosakāms vai bija zemāks par līmeni pirms terapijas sākšanas.

Turpmākie klīniskā pētījuma rezultāti pēc to YMDD mutācijas stāvokļa ir apkopoti 2. tabulā.

**2. tabula. Efektivitāte 5 gados atkarībā no YMDD stāvokļa (Āzijas pētījums) NUCB3018**

<b><i>HBV YMDD mutācijas stāvoklis</i></b>	<b>Pacienti, % (skaits)</b>	
	<b>YMDD<sup>1</sup></b>	<b>ne-YMDD<sup>1</sup></b>
<b><u>HbeAg serokonversija</u></b>		
- Visi pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Sākotnējais ALAT ≤1x NAR <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Sākotnējais ALAT >2x NAR	60 (9/15)	100(11/11)
<b><u>HBV DNS nav nosakāma</u></b>		
- Sākotnēji <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- pēc 260 nedēļām <sup>4</sup>		
negatīvs	8 (2/25)	0
pozitīvs, bet mazāks nekā sākotnējais	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitīvs, bet lielāks nekā sākotnējais	0	0
<b><u>ALAT normalizācija</u></b>		
- Sākotnējais normāls	28 (11/40)	33 (6/18)
- virs normas	73 (29/40)	67 (12/18)
- Pēc 260 nedēļām normāls	46 (13/28)	50 (2/4)
- virs normas, bet mazāks nekā sākotnējais	21 (6/28)	0
- virs normas, bet lielāks nekā sākotnējais	32 (9/28)	50 (2/4)

<sup>1</sup> Pacienti ar YMDD mutāciju ir tie, kuriem kādā laikā piecu gadu laikā bija ≥5% HBV ar YMDD mutāciju. Pacienti ar ne-HBV YMDD mutāciju ir pacienti, kuriem piecu gadu laikā posmā >95% HBV bija bez šīs mutācijas.

<sup>2</sup> Normas augšējā robeža

<sup>3</sup> *Abbott Genostics* šķīduma hibridizācijas tests (zemākais nosakāmais līmenis < 1,6 pg/ml)

<sup>4</sup> *Chiron Quantiplex* tests (zemākais nosakāmais līmenis 0,7 Meq/ml)

Histoloģiskai izvērtēšanai bija pieejami arī salīdzinošie dati atkarībā no YMDD statusa, bet tikai par trim gadiem. Pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 18/39 (46%) samazinājās nekrotiskā iekaisuma

aktivitāte un 9/39 (23%) novēroja pasliktināšanos. No pacientiem ar ne-YMDD mutāciju 20/27 (74%) novēroja nekrotiskā iekaisuma aktivitātes samazināšanos un 2/27 (7%) novēroja pasliktināšanos.

Kad notikusi HbeAg serokonversija, seroloģiskā atbilde un klīniskā remisija pēc lamivudīna lietošanas pārtraukšanas parasti ir ilgstoša. Tomēr var rasties recidīvi pēc serokonversijas. Ilgtermiņa novērošanas pētījumā pacientiem, kam agrāk notikusi serokonversija un pārtraukta lamivudīna lietošana, vēlins viroloģisks recidīvs radās 39% pētījuma dalībnieku. Tādēļ pēc HbeAg serokonversijas pacienti ir periodiski jānovēro, lai pārlicinātos, ka seroloģiskā un klīniskā atbilde saglabājas. Attiecībā uz pacientiem, kam nesaglabājas ilgstoša seroloģiskā atbilde, jāapsver iespēja veikt atkārtotu ārstēšanu ar lamivudīnu vai alternatīvu pretvīrusu līdzekli, lai atjaunotu HBV klīnisko kontroli.

Novērojot pacientus līdz 16 nedēļām pēc viena gada terapijas beigām, AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas daudz biežāk tika novērota pacientiem, kas bija saņēmuši lamivudīnu, salīdzinot ar pacientiem, kas bija saņēmuši placebo. 3. tabulā ir parādīta AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas no 52. līdz 68. nedēļai salīdzinājums pacientiem, kas pārtrauca lietot lamivudīnu 52. nedēļā, un pacientiem, kas tajos pašos pētījumos visu terapijas laiku saņēma placebo. To pacientu skaits, kam pēc terapijas novēroja AlAT līmeņa paaugstināšanos kopā ar bilirubīna līmeņa pieaugumu, bija neliels un bija līdzīgs pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu, un pacientiem, kuri saņēma placebo.

### 3. tabula. AlAT paaugstināšanās pēc terapijas 2 placebo kontrolētos pētījumos ar novērošanu bez aktīvas terapijas pieaugušajiem

Izmainītā vērtība	Pacienti ar AlAT paaugstināšanos/ Pacienti ar novērojumiem*	
	Lamivudīns	Placebo
AlAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība	37/137 (27%)	22/116 (19%)
AlAT $\geq$ 3x sākotnējā vērtība**	29/137 (21%)	9/116 (8%)
AlAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība un absolūtā AlAT vērtība > 500 SV/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
AlAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība; bilirubīns >2x NAR un $\geq$ 2x sākotnējā vērtība	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\*katrs pacients var būt iekļauts vienā vai vairākās kategorijās

\*\* salīdzināms ar 3. pakāpes toksiskumu saskaņā ar modificētajiem PVO kritērijiem

NAR= normas augšējā robeža

#### *Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HbeAg negatīvu HHB*

Sākotnējie dati liecina, ka lamivudīna efektivitāte pacientiem ar HbeAg negatīvu HHB ir līdzīga kā pacientiem ar HbeAg pozitīvu HHB, 71% pacientu novēroja HBV DNS supresiju līmenī zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa, 67% novēroja AlAT līmeņa normalizāciju un 38% HAI uzlabojanos pēc 1 gadu ilgas terapijas. Pārtraucot lamivudīna lietošanu, lielākajai daļai pacientu (70%) atsākās vīrusa replikācija. Ir pieejami dati no paplašinātās terapijas pētījuma ar HbeAg negatīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu (NUCAB3017). Pēc divu gadu terapijas šā pētījuma ietvaros, AlAT normalizāciju un HBV DNS līmeni zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa novēroja attiecīgi 30/60 (43%) un 32/68 (47%) pacientu un nekrotiskā iekaisuma rādītāju uzlabojanos 18/49 (37%) pacientu. No pacientiem ar HBV ne-YMDD mutāciju 14/22 (64%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 1/22 (5%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. No pacientiem ar YMDD mutāciju 4/26 (15%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 8/26 (31%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Nevienam pacientam nevienā no grupām nenotika progresēšana uz cirozi.

#### *HBV YMDD mutācijas rašanās biežums un ietekme uz terapijas izraisīto atbildi*

Lamivudīna monoterapijas rezultātā notiek HBV YMDD mutācijas selekcija aptuveni 24% pacientu pēc viena gada terapijas, kas pieaug līdz 69% pēc 5 gadiem ilgas terapijas. HBV YMDD mutācijas attīstība saistīta ar samazinātu terapijas izraisīto atbildi dažiem pacientiem, uz ko norāda paaugstinātais HBV DNS līmenis un AlAT pieaugums, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā,

hepatīta pazīmju un simptomu progresēšana un/vai aknu nekrotiskā iekaisuma rādītāju pasliktināšanās. Ņemot vērā HBV YMDD mutācijas risku, lamivudīna monoterapijas saglabāšana nav piemērota pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļas ilgas vai ilgākas terapijas serumā ir nosakāma HBV DNS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dubultaklā pētījumā HHB pacientiem ar HBV YMDD mutāciju un kompensētu aknu slimību (NUC20904) un samazinātu virusoloģisko un bioķīmisko atbildi uz lamivudīnu (n=95), adefovīra dipivoksila 10 mg vienu reizi dienā pievienošana lamivudīna 100 mg terapijai, kura tiek turpināta 52 nedēļas, izraisīja HBV DNS līmeņa samazināšanos vidēji par  $4,6 \log_{10}$  kopijas/ml, salīdzinot ar vidējo pieaugumu  $0,3 \log_{10}$  kopijas/ml pacientiem, kuri saņēma lamivudīna monoterapiju. AlAT līmeņa normalizācija notika 31% (14/45) pacientu, kuri saņēma kombinētu terapiju, salīdzinot ar 6% (3/47), kuri saņēma tikai lamivudīnu. Vīrusu supresija otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un pacientiem turpināja uzlaboties viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija.

Retrospektīvā pētījumā, lai noteiktu ar HBV DNS izlaušanos saistītos faktorus, 159 HbeAg pozitīvi aziātu izcelsmes pacienti tika ārstēti ar lamivudīnu, un viņus novēroja vidēji gandrīz 30 mēnešus. Pacientiem, kuru organismā pēc 6 mēnešus (24 nedēļas) ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija pārsniedza 200 kopijas/ml, iespēja, ka attīstīsies YMDD mutācija, bija 60 % salīdzinājumā ar 8 % iespēju pacientiem, kuru organismā pēc 24 mēnešus ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija bija mazāka par 200 kopijām/ml. YMDD mutācijas rašanās risks bija attiecīgi 63% un 13%, ja par robežvērtību pieņēma 1000 kopijas/ml (NUCB3009 un NUCB3018).

#### *Pieredze attiecībā uz pacientiem ar dekompensētu aknu slimību*

Placebo kontrolēti pētījumi tika atzīti par nepiemērotiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un netika veikti. Nekontrolētos pētījumos, kur lamivudīns tika lietots pirms transplantācijas un tās laikā, tika uzrādīta efektīva HBV DNS supresija un AlAT normalizācija. Turpinot lamivudīna terapiju pēc transplantācijas, bija samazināta transplantata reinfekcija ar HBV, paaugstināts HbsAg zudums un 76-100% viena gada izdzīvošanas rādītāji.

Kā paredzēts, sakarā ar vienlaicīgu imūnsupresiju HBV YMDD mutācijas rašanās rādītāji pēc 52 terapijas nedēļām bija augstāki (36%-64%) aknu transplantantu pacientiem, salīdzinot ar imūnkompetentiem HHB pacientiem (14%-32%).

Pētījuma NUC20904 atklātās terapijas grupā tika iekļauti 40 pacienti (HbeAg negatīvi vai HbeAg pozitīvi) ar dekompensētu aknu slimību vai HBV recidīvu pēc aknu transplantācijas un YMDD mutāciju. Terapijai ar 100 mg lamivudīna pievienojot adefovīra dipivoksilu pa 10 mg vienu reizi dienā 52 nedēļas, tika panākta HBV DNS koncentrācijas samazināšanās par vidēji  $4,6 \log_{10}$  kopijām/ml. Pēc vienu gadu ilgas terapijas tika novērota arī aknu darbības uzlabošanās. Vīrusu supresijas pakāpe otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un lielākajai daļai pacientu uzlabojās aknu darbību raksturojošo parametru vērtības un saglabājās klīniskais ieguvums.

#### *Pieredze attiecībā uz HHB pacientiem ar tālu progresējušu fibrozi vai cirozi*

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 651 pacients ar klīniski kompensētu hronisku hepatītu B un histoloģiski apstiprinātu fibrozi vai cirozi, lamivudīna lietošana (vidējais ilgums 32 mēneši) ievērojami samazināja vispārējo slimības progresijas pakāpi (34/436, 7,8% lietojot lamivudīnu, salīdzinot ar 38/215 (17,7% lietojot placebo,  $p=0,001$ ), ko parāda ievērojami samazinātais to pacientu skaits, kuriem pieauga Child-Pugh rādītāji (15/436, 3,4% pret 19/215, 8,8%,  $p=0,023$ ) vai attīstījās hepatocelulāra karcinoma (17/436, 3,9% pret 16/215, 7,4%,  $p=0,047$ ). Vispārējās slimības progresijas pakāpe lamivudīna grupā bija augstāka pacientiem, kuriem bija nosakāma HBV YMDD DNS mutācija (23/209, 11%), salīdzinot ar pacientiem bez nosakāmas HBV YMDD mutācijas (11/221, 5%). Tomēr, slimības progresēšana YMDD pacientiem lamivudīna grupā bija zemāka nekā slimības progresēšana placebo grupā (attiecīgi 23/209, 11% pret 38/214, 18%). Apstiprinātu HbeAg serokonversiju novēroja 47% (118/252) pacientu, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu un 93% (320/345) pacientu, kuri saņēma lamivudīnu, pētījuma laikā kļuva HBV DNS negatīvi (*VERSANT* [1. versija], bDNS tests, zemākais nosakāmais līmenis  $<0,7$  Meq/ml).

### *Pieredze attiecībā uz bērniem un pusaudžiem*

Placebo kontrolētos pētījumos ar 286 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem lamivudīns tika ordinēts bērniem un pusaudžiem ar kompensētu HHB. Šajā grupā galvenokārt ietilpa bērni ar minimālu hepatītu B. Bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem tika izmantota deva 3 mg/kg vienreiz dienā (maksimāli 100 mg dienā), bet pusaudžiem no 12 gadu vecuma - 100 mg deva vienreiz dienā. Šīs devas vēl jāpamato. Atšķirība HbeAg serokonversijas (HbeAg un HBV DNS zudums ar HbeAv noteikšanu) biežumā, salīdzinot placebo ar lamivudīnu, šajā grupā nebija statistiski nozīmīga (biežums pēc viena gada bija 13% (12/95) placebo grupā pret 22% (42/191) lamivudīna grupā;  $p=0.057$ ). HBV YMDD mutācijas sastopamība bija līdzīga kā pieaugušajiem un svārstījās no 19% 52. nedēļā līdz pat 45% pacientiem, kuri saņēma terapiju 24 mēnešus.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Lamivudīns labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta un perorāli lietota lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir 80–85%. Pēc perorālas lietošanas vidējais laiks ( $T_{max}$ ) maksimālās koncentrācijas ( $C_{max}$ ) sasniegšanai ir apmēram 1 stunda. Lietojot terapeitiskajā devā, t.i. 100 mg 1 reizi dienā,  $C_{max}$  ir 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  un zemākā koncentrācija bija 0,015–0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Lietojot lamivudīnu kopā ar ēdienu,  $T_{max}$  bija ilgāks un  $C_{max}$  zemāka (pazeminājās par līdz pat 47%). Tomēr absorbētā lamivudīna daudzums (pamatojoties uz AUC) netika ietekmēts, tādēļ lamivudīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Pētījumos par intravenozu ievadīšanu vidējais izkļedes tilpums bija 1,3 l/kg. Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskās devas robežās, un tam ir zema saistīšanās ar plazmas olbaltumiem (albumīnu).

Ierobežoti dati norāda, ka lamivudīns iekļūst centrālajā nervu sistēmā un sasniedz cerebrospinalo šķīdumu (CSS). 2–4 stundas pēc perorālas lietošanas vidējā attiecība starp lamivudīna koncentrāciju CSS un serumā bija aptuveni 0,12.

### Biotransformācija

Lamivudīns pārsvarā izdalās caur nierēm nepārmainītā veidā. Metabolītu mijiedarbība ar lamivudīnu ir maz iespējama, jo aknās metabolizējas neliels daudzums lamivudīna (5–10%) un tam ir maza saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem.

### Eliminācija

Lamivudīna vidējais sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 0,3 l/h/kg. Novērotais eliminācijas pusperiods ir 18-19 stundas. Lielākā lamivudīna daļa neizmainīta izdalās urīnā glomerulāras filtrācijas un aktīvas sekrēcijas veidā (organisku katjonu transportsistēma). Renālais klīrenss nodrošina aptuveni 70% lamivudīna izdalīšanos.

### Īpašas pacientu grupas

Pētījumi pacientiem ar nieru bojājumu pierādīja, ka lamivudīna izdalīšanos ietekmē nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu bojājums lamivudīna farmakokinētiku neietekmē. Ierobežoti dati par pacientiem pēc aknu transplantācijas liecina, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku, ja vien nepastāv arī nieru darbības traucējumi.

Lamivudīna farmakokinētiskās īpašības liecina, ka vecāka gadagājuma pacientiem normālas novecošanās radīta nieru darbības samazināšanās lamivudīna iedarbību būtiski neietekmē, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem lielu lamivudīna devu lietošana neizraisīja izteiktu toksisku ietekmi uz orgāniem. Lietojot maksimālās devas, tika novērota neliela ietekme uz aknu un nieru funkcionāliem rādītājiem, kas dažkārt bija saistīta ar aknu masas samazināšanos. Eritrocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās tika novērtēta kā izpausme, kam visticamāk ir klīniska nozīme. Šīs izpausmes klīniskos pētījumos radās reti.

Lamivudīns bakterioloģiskos testos neradīja mutagēnu ietekmi, taču līdzīgi daudziem nukleozīdu analogiem tam pierādīta aktivitāte *in vitro* citoģenētiskā raudzē un peļu limfomas raudzē. Lietojot lamivudīna devas, kas radīja apmēram 60–70 reizes lielāku koncentrāciju plazmā par gaidāmo klīnisko koncentrāciju plazmā, neradās genotoksiska ietekme *in vivo*. Tā kā lamivudīna *in vitro* mutagēnā ietekme netika apstiprināta *in vivo* testos, ir secināts, ka lamivudīns nerada genotoksiskas ietekmes risku pacientiem, kas saņem terapiju.

Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti vai ietekmi uz tēviņu vai mātišu auglību. Ievadot lamivudīnu trušiem grūtniecības laikā devās, kas atbilst cilvēkiem izmantojamajām devām, tas izraisa agrīnu embrija bojāeju. Taču tas neizraisīja negatīvu ietekmi žurkām pat pie ļoti augstām sistēmiskām devām.

Ilgstošos karcinogenitātes pētījumos, lietojot lamivudīnu žurkām un pelēm, karcinogēna ietekme neradās.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols :

Mikrokristāliskā celuloze  
Cietes nātrija glikolāts  
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze  
Titāna dioksīds  
Makrogols 400  
Polisorbāts 80  
Sintētisks dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Dubultfolijas blisteri, kas laminēti ar polivinilhlorīdu.

Iepakojuma lielumi: 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999. gada 29. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 23. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeffix 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg lamivudīna (*Lamivudine*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 20 ml deva satur:

- 4 g saharozes
- 30 mg metilparahidroksibenzoāta (E218)
- 400 mg propilparahidroksibenzoāta (E216)
- 58,8 mg nātrijs

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltenā krāsā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zeffix ir indicēts hroniska hepatīta B ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība ar pierādītu aktīvu vīrusa replikāciju, pastāvīgi paaugstinātu seruma alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeni un histoloģiski pierādītu aktīvu aknu iekaisumu un/vai fibrozi. Lamivudīna terapijas uzsākšana var tikt apsvērta tikai gadījumos, kad terapija ar citu pretvīrusu līdzekli, kam ir augstāka ģenētiskā barjera pret rezistenci, nav pieejama vai piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- dekompensēta aknu slimība – lietošanai kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Zeffix jāuzsāk ārstam, kas ir pieredzējis hroniska hepatīta B ārstēšanā.

Devas

*Pieaugušie*

Ieteicamā Zeffix deva ir 100 mg vienu reizi dienā.

Lai samazinātu rezistences risku un panāktu ātru vīrusu supresiju, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību lamivudīns vienmēr jālieto kombinācijā ar otru līdzekli, kuram nav krusteniskās rezistences pret lamivudīnu.

*Terapijas ilgums*

Optimālais terapijas ilgums nav zināms.



- Pacientiem ar HBeAg pozitīvu hronisku hepatītu B (HHB) bez cirozes ārstēšana jāturpina, vismaz 6-12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBeAg serokonversija (HBeAg un HBV DNS zudums ar HBe antivielu noteikšanu), lai samazinātu viroloģiska recidīva risku, vai līdz HBsAg serokonversijai, vai līdz terapija kļūst neefektīva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc terapijas pārtraukšanas ir regulāri jākontrolē AlAT un HBV DNS līmenis serumā, lai atklātu iespējama vēlīna viroloģiska recidīva rašanos.
- Pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB (pirms-serdes mutāciju) bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz saņemti pierādījumi, ka terapija vairs nav efektīva. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā ieteicama regulāra novērtēšana, lai apstiprinātu, ka izvēlētās terapijas turpināšana pacientam joprojām ir piemērota.
- Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi un aknu transplantācijas recipientiem terapijas pārtraukšana netiek rekomendēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja lamivudīna lietošana tiek pārtraukta, pacienti periodiski jānovēro, lai noteiktu iespējamās hepatīta recidīva pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Klīniskā rezistence*

Pacientiem, kuriem ir HBeAg pozitīvs vai HBeAg negatīvs HHB, HBV YMDD (tirozīna-metionīna-aspartāta-aspartāta ķēdes) mutācijas rašanās var izraisīt terapeitiskās atbildes reakcijas mazināšanos pret lamivudīnu; par to liecina HBV DNS un AlAT līmeņa paaugstināšanās, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā. Lai mazinātu rezistences risku pacientiem, kas saņem lamivudīnu monoterapijas veidā, saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām ir jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana, ja HBV DNS līmenis serumā saglabājas nosakāms pēc 24 nedēļas ilgas vai ilgākas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru bojājums*

Pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu nieru bojājumu samazinātā renālā klīrensa dēļ palielinās lamivudīna koncentrācija serumā (AUC). Tādēļ pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min deva jāsamazina. Ja nepieciešama Zeffix deva, kas mazāka par 100 mg, jāordinē šķīdums perorālai lietošanai (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Zeffix dozēšana pacientiem ar samazinātu renālo klīrensu

<b>Kreatinīna klīrenss ml/min</b>	<b>Zeffix šķīduma iekšķīgai lietošanai pirmā deva</b>	<b>Uzturošā deva Vienu reizi dienā</b>
<b>no 30 līdz &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>no 15 līdz &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>no 5 līdz &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Pieejamie dati par pacientiem, kam tika veikta intermitējoša hemodialīze (4 stundu dialīze 2 – 3 reizes nedēļā vai mazāk), liecina, ka pēc lamivudīna pirmās devas samazināšanas atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam turpmāka devas pielāgošana dialīzes laikā nav nepieciešama.

##### *Aknu bojājums*

Dati, kas iegūti par pacientiem ar aknu bojājumu, tai skaitā pacientiem ar aknu slimībām beigu stadijās, kuri gaida transplantāciju, liecina, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna

farmakokinētiku. Pamatojoties uz šiem datiem, pacientiem ar aknu bojājumu devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien to nepavada arī nieru bojājums.

#### *Vienlaicīga HIV infekcija*

Lai ārstētu pacientus, kuri ir vienlaikus inficēti ar HIV un kuri pašlaik saņem vai plāno saņemt kombinētu pretretrovīrusu terapiju, tostarp lamivudīnu, jālieto HIV infekcijas ārstēšanai parakstītā lamivudīna deva (parasti 150 mg divreiz dienā kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm). *Gados vecāki cilvēki*

Normālam novecošanās procesam, ko pavada nieru darbības pavājināšanās, nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz kopējo lamivudīna iedarbību gados vecākiem pacientiem, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min.

#### *Pediātriskā populācija*

Zeffix drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.4. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgi.

Zeffix var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

### **4.3. Kontraindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hepatīta paasināšanās

##### *Paasinājums ārstēšanas laikā*

Spontāna hroniska B hepatīta paasināšanās notiek salīdzinoši bieži un tai raksturīga pārejoša ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā. Pēc antivīrusu terapijas uzsākšanas, pazeminoties HBV DNS līmenim serumā, dažiem pacientiem var paaugstināties ALAT līmenis serumā. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību reizē ar šo ALAT līmeņa paaugstināšanos serumā parasti nenovēroja palielinātu bilirubīna koncentrāciju serumā vai aknu dekompensācijas pazīmes.

Pagarinātas terapijas laikā ir identificētas HBV vīrusu subpopulācijas (HBV YMDD mutācija) ar samazinātu jutību pret lamivudīnu. Dažiem pacientiem HBV YMDD mutācijas attīstība var izraisīt hepatīta paasinājumu, ko primāri nosaka pēc seruma ALAT paaugstināšanās un HBV DNS atkārtotas rašanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir HBV YMDD mutācija, saskaņā ar terapijas vadlīnijām jāapsver terapijas maiņa uz alternatīvu līdzekli, kuram nav krusteniskas rezistences pret lamivudīnu, vai šāda alternatīva līdzekļa pievienošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Paasinājums pēc ārstēšanas pārtraukšanas*

Pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu, novērots akūts hepatīta paasinājums, ko parasti atklāj pēc ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā un atkārtotas HBV DNS parādīšanās. III fāzes kontrolētos pētījumos, veicot novērošanu bez aktīvas ārstēšanas, ALAT līmeņa paaugstināšanās (vairāk nekā 3 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums pēc ārstēšanas pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu, bija lielāks (21%) nekā tiem, kuri saņēma placebo (8%). Taču pacientu daļa, kuriem pēc ārstēšanas ALAT līmeņa paaugstināšanās saistījās ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, bija maza un abās ārstēšanas grupās līdzīga (skatīt 3. tabulā 5.1. apakšpunktā). Ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem vairumā gadījumu ALAT līmeņa paaugstināšanās tika novērota laikā no 8. līdz 12. nedēļai pēc ārstēšanas. Vairums gadījumu bija pašierobežojoši, tomēr ir konstatēti daži letāli iznākumi. Ja Zeffix terapija tiek pārtraukta, pacienti regulāri jānovēro gan klīniski, gan veicot seruma aknu funkcionālos testus (ALAT un bilirubīna līmeni) vismaz četrus mēnešus un vēlāk pēc klīniskām indikācijām.

### Paasinājums pacientiem ar dekompensētu cirozi

Transplantātu recipientiem un pacientiem ar dekompensētu cirozi pastāv lielāks aktīvas vīrusa replikācijas risks. Sakarā ar kritisku aknu funkciju šiem pacientiem hepatīta reaktivācija, pārtraucot lamivudīna lietošanu, vai efektivitātes zudums ārstēšanas laikā var izraisīt smagu un pat letālu dekompensāciju. Šiem pacientiem ārstēšanas laikā jākontrolē klīniskie, virusoloģiskie un seroloģiskie rādītāji, kas saistīti ar hepatītu B, aknu un nieru funkcijas un antivirālā atbilde (vismaz reizi mēnesī) un, ja terapija kāda iemesla dēļ tiek pārtraukta, vismaz 6 mēnešus pēc tās. Pie laboratoriskajiem rādītājiem, ko nepieciešams kontrolēt, pieder (kā minimums) seruma AlAT, bilirubīns, albumīns, urīnvielas slāpeklis asinīs, kreatinīns un virusoloģiskais stāvoklis: HBV antigēns/antiviela un seruma HBV DNS koncentrācija, ja iespējams. Pacientiem, kam ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas aknu mazspējas pazīmes, pēc vajadzības šie rādītāji jākontrolē biežāk.

Nav pietiekami daudz datu par lamivudīna terapijas atsākšanas ieguvumu pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas parādās hepatīta recidīva pazīmes.

### Mitohondriju disfunkcija

*In vitro* un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un/vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai. Galvenās ziņotās blakusparādības bija hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija), vielmaiņas traucējumi (hiperlipāzēmija). Ir ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Neiroloģiskie traucējumi var būt pārejoši vai paliekoši. Katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai, attiecīgu pazīmju vai simptomu gadījumā jāveic klīniska un laboratoriska novērošana, un tie pilnībā jāizmeklē, lai konstatētu iespējamu mitohondriju disfunkciju.

### Pediātriskā populācija

Lamivudīns ir ticis lietots bērniem (no 2 gadu vecuma) un pusaudžiem ar kompensētu hronisku B hepatītu. Taču datu ir maz, tāpēc lamivudīna lietošana šai pacientu grupai pašlaik netiek ieteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Delta hepatīts vai C hepatīts

Lamivudīna efektivitāte pacientiem, kuriem ir Delta hepatīta vai C hepatīta koinfekcija, nav noteikta, tādēļ jāievēro piesardzība.

### Imūnsupresīva terapija

Datu par lamivudīna lietošanu HBeAg negatīviem (pirms-serdes mutāciju) pacientiem un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem arī imūnsupresīvu terapiju, tajā skaitā pretvēža ķīmijterapiju, ir maz. Šādiem pacientiem lamivudīns jālieto piesardzīgi.

### Uzraudzība

Zeffix terapijas laikā pacienti ir regulāri jānovēro. AlAT un HBV DNS līmenis serumā jānosaka reizi trīs mēnešos, un HbeAg pozitīviem pacientiem HbeAg jānosaka reizi sešos mēnešos.

### Vienlaicīga HIV infekcija

Ārstējot pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju, kuri pašlaik lieto vai kuriem tiek plānots terapijā izmantot kombinētu pretretrovīrusu līdzekļu shēmu, kas ietver lamivudīnu, jālieto HIV ārstēšanai paredzētā lamivudīna deva (parasti 150 mg divas reizes dienā, kombinējot ar citiem pretretrovīrusu preparātiem).

HBV infekcijas ārstēšanai paredzētā parastā 100 mg lamivudīna deva nav piemērota pacientiem, kuri inficējas ar HIV vai kuriem ir HBV un HIV koinfekcija. Ja pacientam ar nediagnosticētu vai neārstētu HIV infekciju ir parakstīta lamivudīna deva, kas ieteikta HBV infekcijas ārstēšanai, šī subterapeitiskā deva un HIV infekcijas ārstēšanai nepiemērotā monoterapija var izraisīt strauju HIV rezistences rašanos un ierobežot ārstēšanas iespējas. Visiem pacientiem pirms HBV infekcijas ārstēšanas ar lamivudīnu uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā jāpiedāvā konsultācijas par HIV un testēšana.

### B hepatīta transmisija

Informācijas par augļa inficēšanos ar B hepatīta vīrusu no mātes organisma, ja sieviete grūtniecības laikā lieto lamivudīnu, ir maz. Zīdaiņiem jāveic ieteicamā B hepatīta vīrusa standartvakcinācija.

Pacienti jābrīdina, ka nav pierādīts, ka lamivudīna terapija samazina B hepatīta vīrusu transmisijas risku uz apkārtējiem, tāpēc joprojām jāievēro attiecīgi piesardzības pasākumi.

### Mijiedarbība ar citām zālēm

Zeffix nedrīkst lietot kombinācijā ar jebkādiem citiem lamivudīnu saturošiem medikamentiem vai emtricitabīnu saturošiem medikamentiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Palīgvielas

#### *Saharoze*

Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību nedrīkst lietot šīs zāles.

Diabēta pacientiem jādarā zināms, ka katra perorālā šķīduma deva (100 mg = 20 ml) satur 4 g saharozes.

#### *Propilparahidroksibenzoāts un metilparahidroksibenzoāts*

Šķīdums iekšķīgai lietošanai satur propil- un metilparahidroksibenzoātu. Šie produkti var radīt alerģiskas reakcijas (iespējams, novēlotas).

#### *Nātrijs*

Šīs zāles satur 58,8 mg nātrija katros 20 ml, kas ir ekvivalents 2,9 % no PVO ieteicamās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajam.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metaboliskā mijiedarbība ir maz ticama sakarā ar ierobežotu metabolismu un saistīšanos ar plazmas proteīniem, kā arī neizmainītas vielas gandrīz pilnīgu izdalīšanos caur nierēm.

Lamivudīns pārsvarā izdalās aktīvas organisku katjonu sekrēcijas veidā. Jāapsver iespējamā mijiedarbība, lietojot to kopā ar citiem medikamentiem, īpaši, ja to galvenais eliminācijas veids ir aktīva renāla ekskrecija ar organisku katjonu transporta sistēmas palīdzību, kā, piemēram, trimetoprimam. Citi medikamenti (piemēram, ranitidīns, cimetidīns) tikai daļēji eliminējas šādā ceļā, un tiem mijiedarbība ar lamivudīnu nav pierādīta.

Vielām, kas pārsvarā izdalās aktīvas organisku anjonu sekrēcijas ceļā vai glomerulāras filtrācijas ceļā, ir maz ticama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar lamivudīnu.

160 mg/ 800 mg trimetoprima/ sulfametoksazola lietošana palielināja lamivudīna ekspozīciju par apmēram 40%. Lamivudīns neietekmēja trimetoprima vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Tomēr, ja pacientam nav nieru bojājuma, lamivudīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojot zidovudīnu vienlaikus ar lamivudīnu, tika novērota neliela zidovudīna  $C_{max}$  palielināšanās (par 28%), tomēr kopējā koncentrācija (AUC) būtiski nemainījās. Zidovudīns neietekmēja lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietojot lamivudīnu un alfa interferonu, farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro. Lietojot lamivudīnu kopā ar bieži pielietotiem imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, ciklosporīnu A) klīniski nozīmīga nelabvēlīga mijiedarbība netika novērota. Tomēr oficiāli pētījumi par mijiedarbību nav veikti.

#### Emtricitabīns

Līdzīgu īpašību dēļ Zeffix nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, piemēram, ar emtricitabīnu. Turklāt Zeffix nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kuras satur lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Kladribīns

*In vitro* lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Sorbīts

Sorbīta šķīduma (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) un vienas 300 mg devas lamivudīna (pieaugušu HIV pacientu dienas deva) šķīduma iekšķīgai lietošanai vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija no devas atkarīgs lamivudīna iedarbības ( $AUC_{\infty}$ ) samazinājums par 14%, 32% un 36% un lamivudīna  $C_{max}$  samazinājums par 28%, 52% un 55% pieaugušajiem. Ja iespējams, izvairieties no Zeffix ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Lamivudīna pētījumi ar dzīvniekiem liecina par biežākiem embriju agrīnas bojāejas gadījumiem trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka lamivudīns šķērso placentāro barjeru cilvēka organismā.

Par cilvēkiem pieejamie dati no Pretretrovīrusu grupas zāļu grūtniecības reģistra, kurā apkopota informācija par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles pirmajā trimestrī, un par vairāk nekā 1000 gadījumiem, kad grūtnieces lietojušas šīs zāles otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par patoloģijas izraisītu iedarbību vai ietekmi uz augli vai jaundzimušo. Mazāk nekā 1% šo sieviešu tika ārstēta HBV infekcija, bet lielākajai daļai tika ārstēta HIV infekcija, lietojot šīs zāles lielākā devā un kopā ar citām zālēm. Zeffix var lietot grūtniecības laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Ja pacientes tiek ārstētas ar lamivudīnu un zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ir jāapsver hepatīta recidīva iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

#### Barošana ar krūti

Pamatojoties uz informāciju par HIV ārstēšanu 200 mātes/bērna pāriem, zīdaiņiem, kuru mātes zīdīšanas perioda laikā saņēmušas terapiju pret HIV, lamivudīna koncentrācija serumā ir ļoti maza (mazāk nekā 4% no koncentrācijas mātes serumā) un pakāpeniski samazinās līdz nenosakāmam līmenim, ar krūti barotam zīdaiņim sasniedzot 24 nedēļu vecumu. Kopējais lamivudīna daudzums, ko uzņēms ar krūti barots zīdaiņis, ir ļoti mazs, tādēļ visticamāk sasniegtā lamivudīna koncentrācija būs ar

suboptimālu pretvīrusu ietekmi. B hepatīts mātei nav kontrindikācija zīdīšanai, ja dzemdību laikā tiek veikta B hepatīta profilaksei atbilstoša jaundzimušā aprūpe, un nav pierādījumu, ka maza lamivudīna koncentrācija mātes pienā izraisa blakusparādības zīdāinim. Tādēļ ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei, var apsvērt bērna barošanu ar krūti, ja māte zīdīšanas periodā saņem lamivudīna terapiju pret HBV. Ja, neraugoties uz adekvātu profilaksi, HBV no mātes ticis nodots bērnam, jāapsver zīdīšanas pārtraukšana, lai mazinātu pret lamivudīnu rezistentu HBV mutāciju rašanās risku zīdāinim.

#### Fertilitāte

Reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Mitohondriju disfunkcija

*In vitro* un *in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un /vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar lamivudīnu ziņots par savārgumu un nogurumu. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un lamivudīna iespējamās blakusparādības.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Blakusparādību un laboratoro izmaiņu (izņemot ALAT un KFK līmeņa paaugstināšanos, skat. tālāk) biežums placebo un lamivudīna grupas pacientiem bija līdzīgs. Biežāk novērotās blakusparādības bija vispārējs vājums un nogurums, elpceļu infekcijas, rīkles un mandeļu kairinājums, galvassāpes, diskomforta sajūta un sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, sadalot tās pa organisma sistēmām un pēc sastopamības. Sastopamības kategorija norādīta tikai tām blakusparādībām, kam ir vismaz iespējama cēloniska saistība ar lamivudīnu. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Blakusparādībām piešķirtās sastopamības kategorijas galvenokārt pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos, kuros kopumā 1171 pacients ar hronisku B hepatītu saņēma lamivudīnu 100 mg devā.

<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi	Trombocitopēnija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Reti	Angioneirotiskā tūska
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti reti	Laktacidoze
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	ALAT līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ir ziņojumi par hepatīta paasinājumiem ārstēšanas laikā un pēc lamivudīna atcelšanas, kas sākotnēji tika atklāti, konstatējot ALAT līmeņa paaugstināšanos serumā. Vairums no gadījumiem bija pašierobežojoši, tomēr ļoti reti tika novēroti arī letāli iznākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži	Izsitumi, nieze
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži	KFK līmeņa paaugstināšanās
Bieži	Muskuļu bojājumi, tai skaitā mialģija un krampji*
Nav zināmi	Rabdomiolīze

\* III fāzes pētījumos lamivudīna terapijas grupā novērotais sastopamības biežums nepārsniedza to, kas novērots placebo grupā

#### Pediātriskā populācija

Ņemot vērā mazo datu apjomu par 2 – 17 gadus veciem bērniem, nav atklāta jauna drošuma informācija, salīdzinot ar pieaugušajiem.

#### Citas īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar HIV infekciju ir ziņots par pankreatīta un perifēras neiropātijas (vai parestēzijas) gadījumiem. Pacientiem ar hronisku hepatītu B netika novērotas šādu gadījumu rašanās biežuma atšķirības, ārstējot tos ar placebo vai lamivudīnu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pēc akūtas lamivudīna pārdozēšanas nav identificētas specifiskas pazīmes vai simptomi, izņemot tos, kas uzskaitīti kā nevēlamas blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un pēc nepieciešamības jāpielieto parastā balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā varētu veikt ilgstošu hemodialīzi, lai gan šī iespēja nav pētīta.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF05.

## Darbības mehānisms

Lamivudīns ir pretvīrusu līdzeklis, kas darbojas pret hepatīta B vīrusu visās pētītajās šūnu rindās un eksperimentāli inficētos dzīvniekos.

Lamivudīns gan inficētajās, gan neinficētajās šūnās metabolizējas par trifosfāta (TF) atvasinājumu, kas ir pirmvielas aktīvā forma. Trifosfāta intracelulārais eliminācijas pusperiods hepatocītos *in vitro* ir 17–19 stundas. Lamivudīna TF darbojas kā HBV vīrusa polimerāzes substrāts.

Lamivudīna TF, iekļaujoties DNS ķēdē un sekojoši to pārtraucot, bloķē turpmāko vīrusa DNS veidošanos.

Lamivudīna TF nekavē normālu šūnu dezoksīnukleotīda metabolismu. Tas nedaudz inhibē zīdītāju DNS  $\alpha$  un  $\beta$  polimerāzes. Bez tam lamivudīna TF ir neliela ietekme uz DNS daudzumu zīdītāju šūnā.

Raudzēs par darbīgās vielas ietekmi uz mitohondriju struktūru un DNS daudzumu un funkciju lamivudīns neradīja nozīmīgu toksisku ietekmi. Tas ļoti nedaudz mazināja DNS daudzumu mitohondrijos, tas neiekļaujas mitohondriju DNS pastāvīgi un nedarbojas kā mitohondriju DNS gamma polimerāzes inhibitors.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### *Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HBeAg pozitīvu HHB un kompensētu aknu slimību*

Kontrolētos pētījumos 1 gadu ilga terapija ar lamivudīnu ievērojami nomāca HBV DNS replikāciju (34-57% pacientu rādītāji bija zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa (*Abbott Genostics* šķīduma hibridizācijas tests, zemākais nosakāmais līmenis < 1,6 pg/ml)), normalizēja ALAT līmeni (40-72% pacientu), inducēja HBeAg serokonversiju (HBeAg zudums un HBeAb noteikšana HBV DNS zudumu [parastajos izmeklējumos], 16-18% pacientu), uzlaboja histoloģiskos rādītājus (38-52% pacientu Knodell histoloģiskās aktivitātes indekss [HAI] samazinājās vismaz par 2 punktiem) un samazināja fibrozes progresēšanu (3-17% pacientu) un pāreju cirozē.

Lamivudīna terapijas turpināšana vēl 2 gadus pacientiem, kuri nerasniedza HBeAg serokonversiju pirmajā kontrolētā pētījuma gadā, radīja turpmāku tiltveida fibrozes uzlabošanu. No pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 41/82 (50%) pacientu samazinājās aknu iekaisums un 40/56 (71%) pacientu ar HBV ne-YMDD mutāciju bija uzlabošanās. Tiltveida fibrozes uzlabošanu novēroja 19/30 (63%) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 22/44 (50%) pacientu ar YMDD mutāciju. Pieciem procentiem (3/56) pacientu ar ne-YMDD mutāciju un 13% pacientu (11/82) ar YMDD mutāciju novēroja aknu iekaisuma pasliktināšanos, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Fibrozes pāreju cirozē novēroja 4/68 (6%) pacientu ar YMDD mutāciju, bet nevienam pacientam ar ne-YMDD mutāciju.

Paplašinātas terapijas pētījumā ar aziātu grupas pacientiem (NUCB3018) HBeAg serokonversijas koeficients un ALAT normalizācijas koeficients pēc piecu gadu terapijas bija attiecīgi 48% (28/58) un 47% (15/32). HBeAg serokonversija bija paaugstināta pacientiem ar paaugstinātu ALAT līmeni: serokonversiju novēroja 77% (20/26) pacientu, kuriem ALAT līmenis pirms terapijas divas reizes pārsniedza normas augšējo robežu. Pēc piecu gadu terapijas visiem pacientiem HBV DNS līmenis nebija nosakāms vai bija zemāks par līmeni pirms terapijas sākšanas.

Turpmākie klīniskā pētījuma rezultāti pēc to YMDD mutācijas stāvokļa ir apkopoti 2. tabulā.



2. tabula. Efektivitāte 5 gados atkarībā no YMDD stāvokļa (Āzijas pētījums) NUCB3018

<i>HBV YMDD mutācijas stāvoklis</i>	<b>Pacienti, % (skaits)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	ne-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg serokonversija</u></b>		
-Visi pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Sākotnējais AlAT ≤1 x NAR <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Sākotnējais AlAT >2 x NAR	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>HBV DNS nav nosakāma</u></b>		
- Sākotnēji <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- pēc 260 nedēļām <sup>4</sup>		
negatīvs	8 (2/25)	0
pozitīvs, bet mazāks nekā sākotnējais	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitīvs, bet lielāks nekā sākotnējais	0	0
<b><u>AlAT normalizācija</u></b>		
- Sākotnējais normāls	28 (11/40)	33 (6/18)
virs normas	73 (29/40)	67 (12/18)
- Pēc 260 nedēļām normāls	46 (13/28)	50 (2/4)
virs normas, bet mazāks nekā sākotnējais	21 (6/28)	0
virs normas, bet lielāks nekā sākotnējais	32 (9/28)	50 (2/4)

<sup>1</sup> Pacienti ar YMDD mutāciju ir tie, kuriem kādā laikā piecu gadu laikā posmā bija ≥5% HBV ar YMDD mutāciju.

Pacienti ar ne-HBV YMDD mutāciju ir pacienti, kuriem piecu gadu laikā posmā >95% HBV bija bez šīs mutācijas.

<sup>2</sup> Normas augšējā robeža

<sup>3</sup> *Abbott Genostics* šķīduma hibridizācijas tests (zemākais nosakāmais līmenis < 1,6 pg/ml)

<sup>4</sup> *Chiron Quantiplex* tests (zemākais nosakāmais līmenis 0,7 Meq/ml)

Histoloģiskai izvērtēšanai bija pieejami arī salīdzinošie dati atkarībā no YMDD statusa, bet tikai par trim gadiem. Pacientiem ar HBV YMDD mutāciju 18/39 (46%) samazinājās nekrotiskā iekaisuma aktivitāte un 9/39 (23%) novēroja pasliktināšanos. No pacientiem ar ne-YMDD mutāciju 20/27 (74%) novēroja nekrotiskā iekaisuma aktivitātes samazināšanos un 2/27 (7%) novēroja pasliktināšanos.

Kad notikusi HBeAg serokonversija, seroloģiskā atbilde un klīniskā remisija pēc lamivudīna lietošanas pārtraukšanas parasti ir ilgstoša. Tomēr var rasties recidīvi pēc serokonversijas. Ilgtermiņa novērošanas pētījumā pacientiem, kam agrāk notikusi serokonversija un pārtraukta lamivudīna lietošana, vēlins viroloģisks recidīvs radās 39% pētījuma dalībnieku. Tādēļ pēc HBeAg serokonversijas pacienti ir periodiski jānovēro, lai pārliecinātos, ka seroloģiskā un klīniskā atbilde saglabājas. Attiecībā uz pacientiem, kam nesaglabājas ilgstoša seroloģiskā atbilde, jāapsver iespēja veikt atkārtotu ārstēšanu ar lamivudīnu vai alternatīvu pretvīrusu līdzekli, lai atjaunotu HBV klīnisko kontroli.

Novērojot pacientus līdz 16 nedēļām pēc viena gada terapijas beigām, AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas daudz biežāk tika novērota pacientiem, kas bija saņēmuši lamivudīnu, salīdzinot ar pacientiem, kas bija saņēmuši placebo. 3. tabulā ir parādīta AlAT līmeņa paaugstināšanās pēc terapijas no 52. līdz 68. nedēļai salīdzinājums pacientiem, kas pārtrauca lietot lamivudīnu 52. nedēļā, un pacientiem, kas tajos pašos pētījumos visu terapijas laiku saņēma placebo. To pacientu skaits, kam pēc

terapijas novēroja ALAT līmeņa paaugstināšanos kopā ar bilirubīna līmeņa pieaugumu, bija neliels un bija līdzīgs pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu, un pacientiem, kuri saņēma placebo.

### 3. tabula. ALAT paaugstināšanās pēc terapijas 2 placebo kontrolētos pētījumos ar novērošanu bez aktīvas terapijas pieaugušajiem

Izmainītā vērtība	Pacienti ar ALAT paaugstināšanos/ Pacienti ar novērojumiem*	
	Lamivudīns	Placebo
ALAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT $\geq$ 3x sākotnējā vērtība**	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība un absolūtā ALAT vērtība > 500 SV/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT $\geq$ 2x sākotnējā vērtība; bilirubīns >2x NAR un $\geq$ 2x sākotnējā vērtība	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\*katrs pacients var būt iekļauts vienā vai vairākās kategorijās

\*\* salīdzināms ar 3. pakāpes toksiskumu saskaņā ar modificētajiem PVO kritērijiem

NAR= normas augšējā robeža

#### *Pieredze attiecībā uz pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB*

Sākotnējie dati liecina, ka lamivudīna efektivitāte pacientiem ar HBeAg negatīvu HHB ir līdzīga kā pacientiem ar HBeAg pozitīvu HHB, 71% pacientu novēroja HBV DNS supresiju līmenī zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa, 67% novēroja ALAT līmeņa normalizāciju un 38% HAI uzlabošanās pēc 1 gadu ilgās terapijas. Pārtraucot lamivudīna lietošanu, lielākajai daļai pacientu (70%) atsākās vīrusa replikācija. Ir pieejami dati no paplašinātās terapijas pētījuma ar HBeAg negatīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu (NUCAB3017). Pēc divu gadu terapijas šā pētījuma ietvaros, ALAT normalizāciju un HBV DNS līmeni zem ar testa sistēmu nosakāmā minimālā līmeņa novēroja attiecīgi 30/60 (43%) un 32/68 (47%) pacientu un nekrotiskā iekaisuma rādītāju uzlabošanās 18/49 (37%) pacientu. No pacientiem ar HBV ne-YMDD mutāciju 14/22 (64%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 1/22 (5%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. No pacientiem ar YMDD mutāciju 4/26 (15%) novēroja nekrotiskā iekaisuma rādītāju samazināšanos un 8/26 (31%) stāvoklis pasliktinājās, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas. Nevienam pacientam nevienā no grupām nenotika progresēšana uz cirozi.

#### *HBV YMDD mutācijas rašanās biežums un ietekme uz terapijas izraisīto atbildi*

Lamivudīna monoterapijas rezultātā notiek HBV YMDD mutācijas selekcija aptuveni 24% pacientu pēc viena gada terapijas, kas pieaug līdz 69% pēc 5 gadiem ilgās terapijas. HBV YMDD mutācijas attīstība saistīta ar samazinātu terapijas izraisīto atbildi dažiem pacientiem, uz ko norāda paaugstinātais HBV DNS līmenis un ALAT pieaugums, salīdzinot ar iepriekšējo līmeni terapijas laikā, hepatīta pazīmju un simptomu progresēšana un/vai aknu nekrotiskā iekaisuma rādītāju pasliktināšanās. Ņemot vērā HBV YMDD mutācijas risku, lamivudīna monoterapijas saglabāšana nav piemērota pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļas ilgās vai ilgākas terapijas serumā ir nosakāma HBV DNS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dubultklā pētījumā HHB pacientiem ar HBV YMDD mutāciju un kompensētu aknu slimību (NUC20904) un samazinātu virusoloģisko un bioķīmisko atbildi uz lamivudīnu (n=95), adefovīra dipivoksila 10 mg vienu reizi dienā pievienošana lamivudīna 100 mg terapijai, kura tiek turpināta 52 nedēļas, izraisīja HBV DNS līmeņa samazināšanos vidēji par  $4,6 \log_{10}$  kopijas/ml, salīdzinot ar vidējo pieaugumu  $0,3 \log_{10}$  kopijas/ml pacientiem, kuri saņēma lamivudīna monoterapiju. ALAT līmeņa normalizācija notika 31% (14/45) pacientu, kuri saņēma kombinētu terapiju, salīdzinot ar 6% (3/47), kuri saņēma tikai lamivudīnu. Vīrusu supresija otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un pacientiem turpināja uzlaboties viroloģiskā un bioķīmiskā atbildes reakcija.

Retrospektīvā pētījumā, lai noteiktu ar HBV DNS izlaušanos saistītos faktorus, 159 HBeAg pozitīvi aziātu izcelsmes pacienti tika ārstēti ar lamivudīnu, un viņus novēroja vidēji gandrīz 30 mēnešus.

Pacientiem, kuru organismā pēc 6 mēnešus (24 nedēļas) ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija pārsniedza 200 kopijas/ml, iespēja, ka attīstīsies YMDD mutācija, bija 60 % salīdzinājumā ar 8 % iespēju pacientiem, kuru organismā pēc 24 mēnešus ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu HBV DNS koncentrācija bija mazāka par 200 kopijām/ml. YMDD mutācijas rašanās risks bija attiecīgi 63% un 13%, ja par robežvērtību pieņēma 1000 kopijas/ml (NUCB3009 un NUCB3018).

#### *Pieredze attiecībā uz pacientiem ar dekompensētu aknu slimību*

Placebo kontrolēti pētījumi tika atzīti par nepiemērotiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un netika veikti. Nekontrolētos pētījumos, kur lamivudīns tika lietots pirms transplantācijas un tās laikā, tika uzrādīta efektīva HBV DNS supresija un ALAT normalizācija. Turpinot lamivudīna terapiju pēc transplantācijas, bija samazināta transplantata reinfekcija ar HBV, paaugstināts HBsAg zudums un 76-100% viena gada izdzīvošanas rādītāji.

Kā paredzēts, sakarā ar vienlaicīgu imūnsupresiju HBV YMDD mutācijas rašanās rādītāji pēc 52 terapijas nedēļām bija augstāki (36%-64%) aknu transplantu pacientiem, salīdzinot ar imūnkompetentiem HHB pacientiem (14%-32%).

Pētījuma NUC20904 atklātās terapijas grupā tika iekļauti 40 pacienti (HBeAg negatīvi vai HBeAg pozitīvi) ar dekompensētu aknu slimību vai HBV recidīvu pēc aknu transplantācijas un YMDD mutāciju. Terapijai ar 100 mg lamivudīna pievienojot adefovīra dipivoksilu pa 10 mg vienu reizi dienā 52 nedēļas, tika panākta HBV DNS koncentrācijas samazināšanās par vidēji 4,6 log<sub>10</sub> kopijām/ml. Pēc vienu gadu ilgas terapijas tika novērota arī aknu darbības uzlabošanās. Vīrusu supresijas pakāpe otrajā terapijas gadā līdz 104. pētījuma nedēļai tika uzturēta (turpinošais pētījums NUC20917) ar kombinētu terapiju, un lielākajai daļai pacientu uzlabojās aknu darbību raksturojošo parametru vērtības un saglabājās klīniskais ieguvums.

#### *Pieredze attiecībā uz HHB pacientiem ar tālu progresējušu fibrozi vai cirozi*

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 651 pacients ar klīniski kompensētu hronisku hepatītu B un histoloģiski apstiprinātu fibrozi vai cirozi, lamivudīna lietošana (vidējais ilgums 32 mēneši) ievērojami samazināja vispārējo slimības progresijas pakāpi (34/436, 7,8% lietojot lamivudīnu, salīdzinot ar 38/215 (17,7% lietojot placebo, p=0,001), ko parāda ievērojami samazinātais to pacientu skaits, kuriem pieauga Child-Pugh rādītāji (15/436, 3,4% pret 19/215, 8,8%, p=0,023) vai attīstījās hepatocelulāra karcinoma (17/436, 3,9% pret 16/215, 7,4%, p=0,047). Vispārējās slimības progresijas pakāpe lamivudīna grupā bija augstāka pacientiem, kuriem bija nosakāma HBV YMDD DNS mutācija (23/209, 11%), salīdzinot ar pacientiem bez nosakāmas HBV YMDD mutācijas (11/221, 5%). Tomēr, slimības progresēšana YMDD pacientiem lamivudīna grupā bija zemāka nekā slimības progresēšana placebo grupā (attiecīgi 23/209, 11% pret 38/214, 18%). Apstiprinātu HBeAg serokonversiju novēroja 47% (118/252) pacientu, kuri tika ārstēti ar lamivudīnu un 93% (320/345) pacientu, kuri saņēma lamivudīnu, pētījuma laikā kļuva HBV DNS negatīvi (*VERSANT* [1. versija], bDNS tests, zemākais nosakāmais līmenis <0,7 MEq/ml).

#### *Pieredze attiecībā uz bērniem un pusaudžiem*

Placebo kontrolētos pētījumos ar 286 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem lamivudīns tika ordinēts bērniem un pusaudžiem ar kompensētu HHB. Šajā grupā galvenokārt ietilpa bērni ar minimālu hepatītu B. Bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem tika izmantota deva 3 mg/kg vienreiz dienā (maksimāli 100 mg dienā), bet pusaudžiem no 12 gadu vecuma- 100 mg deva vienreiz dienā. Šīs devas vēl jāpamato. Atšķirība HBeAg serokonversijas (HBeAg un HBV DNS zudums ar HBeAv noteikšanu) biežumā, salīdzinot placebo ar lamivudīnu, šajā grupā nebija statistiski nozīmīga (biežums pēc viena gada bija 13% (12/95) placebo grupā pret 22% (42/191) lamivudīna grupā; p=0,057). HBV YMDD mutācijas sastopamība bija līdzīga kā pieaugušajiem un svārstījās no 19% 52. nedēļā līdz pat 45% pacientiem, kuri saņēma terapiju 24 mēnešus.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lamivudīns labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta un perorāli lietota lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir 80–85%. Pēc perorālas lietošanas vidējais laiks ( $T_{max}$ ) maksimālās koncentrācijas ( $C_{max}$ ) sasniegšanai ir apmēram 1 stunda. Lietojot terapeitiskajā devā, t. i., 100 mg 1 reizi dienā,  $C_{max}$  ir 1,1-1,5 µg/ml un zemākā koncentrācija bija 0,015–0,020 µg/ml.

Lietojot lamivudīnu kopā ar ēdienu,  $T_{max}$  bija ilgāks un  $C_{max}$  zemāka (pazeminājās par līdz pat 47%). Tomēr absorbētā lamivudīna daudzums (pamatojoties uz AUC) netika ietekmēts, tādēļ lamivudīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Pētījumos par intravenozu ievadīšanu vidējais izklijes tilpums bija 1,3 l/kg. Lamivudīnam ir lineāra farmakokinētika terapeitiskās devas robežās, un tam ir zema saistīšanās ar plazmas olbaltumiem (albumīnu).

Ierobežoti dati norāda, ka lamivudīns iekļūst centrālajā nervu sistēmā un sasniedz cerebrospinālo šķidrumu (CSŠ). 2–4 stundas pēc perorālas lietošanas vidējā attiecība starp lamivudīna koncentrāciju CSŠ un serumā bija aptuveni 0,12.

### Biotransformācija

Lamivudīns pārsvarā izdalās caur nierēm nepārmainītā veidā. Metabolītu mijiedarbība ar lamivudīnu ir maz iespējama, jo aknās metabolizējas neliels daudzums lamivudīna (5–10%) un tam ir maza saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem.

### Eliminācija

Lamivudīna vidējais sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 0,3 l/h/kg. Novērotais eliminācijas pusperiods ir 18-19 stundas. Lielākā lamivudīna daļa neizmainīta izdalās urīnā glomerulāras filtrācijas un aktīvas sekrēcijas veidā (organisku katjonu transportsistēma). Renālais klīrenss nodrošina aptuveni 70% lamivudīna izdalīšanos.

### Īpašas pacientu grupas

Pētījumi pacientiem ar nieru bojājumu pierādīja, ka lamivudīna izdalīšanos ietekmē nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu bojājums lamivudīna farmakokinētiku neietekmē. Ierobežoti dati par pacientiem pēc aknu transplantācijas liecina, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku, ja vien nepastāv arī nieru darbības traucējumi.

Lamivudīna farmakokinētiskās īpašības liecina, ka vecāka gadagājuma pacientiem normālas novecošanās radīta nieru darbības samazināšanās lamivudīna iedarbību būtiski neietekmē, izņemot pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem lielu lamivudīna devu lietošana neizraisīja izteiktu toksisku ietekmi uz orgāniem. Lietojot maksimālās devas, tika novērota neliela ietekme uz aknu un nieru funkcionāliem rādītājiem, kas dažkārt bija saistīta ar aknu masas samazināšanos. Eritrocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās tika novērtēta kā izpausme, kam, visticamāk, ir klīniska

nozīme. Šīs izpausmes klīniskos pētījumos radās reti.

Lamivudīns bakterioloģiskos testos nerādīja mutagēnu ietekmi, taču līdzīgi daudziem nukleozīdu analogiem tam pierādīta aktivitāte *in vitro* citoģenētiskā raudzē un peļu limfomas raudzē. Lietojot lamivudīna devas, kas radīja apmēram 60–70 reizes lielāku koncentrāciju plazmā par gaidāmo klīnisko koncentrāciju plazmā, neradās genotoksiska ietekme *in vivo*. Tā kā lamivudīna *in vitro* mutagēnā ietekme netika apstiprināta *in vivo* testos, ir secināts, ka lamivudīns nerada genotoksiskas ietekmes risku pacientiem, kas saņem terapiju.

Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti vai ietekmi uz tēviņu vai mātišu auglību. Ievadot lamivudīnu trušiem grūtniecības laikā devās, kas atbilst cilvēkiem izmantojamajām devām, tas izraisa agrīnu embrija bojāeju. Taču tas neizraisa negatīvu ietekmi žurkām pat pie ļoti augstām sistēmiskām devām.

Ilgstošos karcinogenitātes pētījumos, lietojot lamivudīnu žurkām un pelēm, karcinogēna ietekme neradās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze (20% m/tilp.)  
Metilparahidroksibenzoāts (E218)  
Propilparahidroksibenzoāts (E216)  
Citronskābe (bezūdens)  
Propilēnglikols (E1520)  
Nātrija citrāts  
Sintētiska zemeņu aromātviela  
Sintētiska banānu aromātviela  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas – viens mēnesis.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīga, balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Iepakojumam pievienots arī polietilēna aplikatora adapters un 10 ml perorālais aplikators, kas sastāv no polipropilēna korpusa (graduēts ml) un polietilēna virzuļa. Perorālais aplikators paredzēts precīzai šķīduma iekšķīgai lietošanai parakstītās devas nomērīšanai.

Iepakojuma lielums: 240 ml lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/114/003

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999. gada 29. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 23. jūnijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes:

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

Šķīdums iekšķīgai lietošanai:

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodiski atjaunināmo drošuma ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**TABLEŠU ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS:** kastīte, kas satur 28 tabletes, kastīte, kas satur 84 tabletes

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zeffix 100 mg apvalkotās tabletes  
lamivudine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zefix 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**kastīte, kas satur 28 tabletes, kastīte, kas satur 84 tabletes**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zeffix 100 mg tabletes  
lamivudine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP (Der. līdz)

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot (Sēr.)

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS ŠĶĪDUMAM IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zeffix 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
lamivudine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg lamivudīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī:  
cukuru (saharozi), nātriju, propilēnglikolu (E 1520), konservantus: metilparahidroksibenzoātu (E 218)  
un propilparahidroksibenzoātu (E 216)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pudele satur 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai  
Iepakojumā ir perorāls aplikators.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Iznīcināt šķīdumu iekšķīgai lietošanai vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/114/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zeffix 5 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
PUDELĪTES ETIĶETE ŠĶĪDUMAM IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zeffix 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
lamivudine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg lamivudīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī:  
cukuru (saharozi), nātriju, propilēnglikolu (E 1520), konservantus: metilparahidroksibenzoātu (E 218)  
un propilparahidroksibenzoātu (E 216)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pudele satur 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Iznīcināt šķīdumu iekšķīgai lietošanai vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/114/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Zeffix 100 mg apvalkotās tabletes *lamivudine*

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zeffix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zeffix lietošanas
3. Kā lietot Zeffix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zeffix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zeffix un kādam nolūkam to lieto**

Zeffix aktīvā viela ir lamivudīns.

#### **Zeffix lieto ilgstošas (hroniskas) B hepatīta infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.**

Zeffix ir pretvīrusu zāles, kas nomāc B hepatīta vīrusu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

B hepatīta vīruss inficē aknas, izraisa ilgstošu (hronisku) infekciju un var radīt aknu bojājumu. Zeffix var lietot cilvēki, kuru aknas ir bojātas, bet joprojām funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība), un kombinācijā ar citām zālēm cilvēki, kuru aknas ir bojātas un to darbība ir traucēta (dekompensēta aknu slimība).

Terapija ar Zeffix var mazināt B hepatīta vīrusa daudzumu Jūsu organismā. Tas mazina aknu bojājumu un veicina aknu darbības uzlabošanos. Ne visiem ārstēšana ar Zeffix iedarbojas vienādi. Ārsts uzraudzīs Jūsu ārstēšanas efektivitāti, regulāri veicot asins analīzes.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zeffix lietošanas**

Pirms B hepatīta infekcijas ārstēšanas uzsākšanas ar lamivudīnu, kā arī terapijas laikā Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpiedāvā Jums konsultācija par HIV infekciju un testēšana. Informāciju par rīcību situācijā, kad Jums jau ir HIV infekcija vai Jūs inficējaties ar HIV, skatīt 3. punktā.

#### **Nelietojiet Zeffix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (*6. punktā minēto*) šo zāļu sastāvdaļu.
- ➔ **Aprunājieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka iepriekš minētais attiecas uz Jums.

## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Zeffix vai citas līdzīgas zāles, ir lielāks būtisku blakusparādību risks. Jums jāzina, ka pastāv lielāks risks:

- ja Jums kādreiz bijusi cita veida **aknu slimība**, piemēram, C hepatīts;
  - ja Jums ir smaga **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sieviete).
- ➔ **Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.** Jums šo zāļu lietošanas laikā var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas par risku skatiet **4. punktā**.

**Nepārtrauciet Zeffix lietošanu** bez ārsta norādījuma, jo pastāv hepatīta pasliktināšanās risks. Pēc Zeffix terapijas pārtraukšanas ārsts Jūs novēros vismaz četrus mēnešus, lai noteiktu jebkādas iespējamās traucējumus. Tas nozīmē, ka Jums tiks veiktas asins analīzes, lai kontrolētu aknu fermentu līmeņa paaugstināšanos, kas var liecināt par aknu bojājumu. Vairāk informācijas par to, kā lietot Zeffix, skatīt 3. punktā.

### Sargiet citus cilvēkus

B hepatīta infekcija izplatās dzimumkontakta ceļā ar inficētu cilvēku vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, kopīgi lietojot injekcijas adatas). Zeffix nenovērsīs Jūsu spēju inficēt citus cilvēkus ar B hepatītu. Lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanās ar B hepatītu:

- **lietojiet prezervatīvu** orāla vai penetratīva seksa laikā;
- **neradiet asins pārnesšanas risku** — piemēram, nelietojiet kopīgas injekcijas adatas.

### Citas zāles un Zeffix

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par augu valsts līdzekļiem vai citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Neaizmirstiet pateikt ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Zeffix sākat lietot jaunas zāles.

### Tālāk minētās zāles nedrīkst lietot kopā ar Zeffix:

- sorbītu un citus daudzvērtīgus spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
  - citas zāles, kas satur lamivudīnu un ko lieto **HIV infekcijas** (reizēm dēvētas par AIDS vīrusu) ārstēšanai;
  - emtricitabīns, ko lieto **HIV** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
  - kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.
- ➔ **Izstāstiet ārstam**, ja ārstējaties ar kādām no šīm zālēm.

### Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **aprunājieties ar ārstu** par Zeffix lietošanas guvumu un risku grūtniecības laikā.

Nepārtrauciet Zeffix terapiju bez ārsta ziņas.

### Barošana ar krūti

Zeffix var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai to apsverat:

➔ **aprunājieties ar savu ārstu** pirms Zeffix lietošanas.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zeffix var Jums izraisīt nogurumu, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

➔ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja neesat pārlicināts, ka Jums nav šādu traucējumu.

### Zeffix satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

### 3. Kā lietot Zeffix

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Regulāri sazinieties ar savu ārstu**

Zeffix palīdz kontrolēt B hepatīta infekciju. Šīs zāles jālieto katru dienu, lai kontrolētu infekciju un neļautu slimībai pastiprināties.

→ **Sazinieties ar savu ārstu un nepārtrauciet Zeffix lietošanu** bez ārsta ziņas.

#### **Cik daudz lietot**

**Parastā Zeffix deva ir viena tablete (100 mg lamivudīna) vienu reizi dienā.**

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var Jums parakstīt mazāku devu. Cilvēkiem, kuriem nepieciešama parasto mazāka deva vai kuri nespēj lietot tabletes, pieejams Zeffix šķīdums iekšķīgai lietošanai.

→ **Aprunājieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

#### **Pacienti, kuriem ir arī HIV infekcija vai ir iespējama inficēšanās ar HIV**

Ja Jums ir HIV infekcija vai Jūs inficējaties ar HIV, un šī infekcija netiek ārstēta ar zālēm, kamēr lietojat lamivudīnu B hepatīta ārstēšanai, HIV vīruss var kļūt rezistents pret noteiktām HIV infekcijas ārstēšanā lietotām zālēm un HIV infekcija var kļūt grūtāk ārstējama. Lamivudīnu var lietot arī HIV infekcijas ārstēšanai. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir HIV infekcija. Ārsts var ārstēt Jūs ar citām zālēm, kas satur lielāku lamivudīna devu, parasti 150 mg divreiz dienā, jo mazāka lamivudīna deva - 100 mg - nav pietiekama, lai ārstētu HIV infekciju. Ja plānojat mainīt zāles, ko lietojat pret HIV infekciju, vispirms to apspriediet ar savu ārstu.

→ **Aprunājieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Norijiet tableti veselu, uzdzertot ūdeni. Zeffix var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### **Ja esat lietojis Zeffix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis pārāk lielu Zeffix devu, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai lūdziet padomu tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā. Ja iespējams, parādiet viņiem Zeffix iepakojumu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zeffix**

Ja Jūs esat aizmirsis lietot zāļu devu, izdariet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

#### **Nepārtrauciet lietot Zeffix**

Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot Zeffix, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Pastāv hepatīta pastiprināšanās risks (*skatīt 2. punktu*). Kad pārtrauksit Zeffix lietošanu, ārsts Jūs uzraudzīs vismaz četrus mēnešus, lai pārlicinātos, vai nav kādu sarežģījumu. Tas nozīmēs asins analīžu veikšanu, lai pārbaudītu aknu fermentu līmeni, kura paaugstināšanās var liecināt par aknu bojājumu.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zeffix klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par tādām blakusparādībām kā nogurumu, elpceļu infekcijām, diskomforta sajūtu rīklē, galvassāpēm, diskomforta sajūtu un sāpēm vēderā, sliktu dūšu, vemšanu un caureju, aknu enzīmu un muskuļu izstrādāto enzīmu līmeņa paaugstināšanos (*skatīt zemāk*).

## Alerģiskas reakcijas

Tās rodas reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums;
- apgrūtināta rīšana vai elpošana.

➔ Ja Jums rodas šādi simptomi, **nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pārtrauciet Zeffix lietošanu.**

## Blakusparādības, ko varētu būt izraisījis Zeffix

**Ļoti bieža blakusparādība** (var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem), ko var konstatēt asins analīzēs:

- dažu aknu enzīmu (*transamināžu*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par aknu iekaisumu vai bojājumu.

**Bieža blakusparādība** (var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- krampji un muskuļu sāpes;
- ādas izsitumi vai nātrene jebkurā ķermeņa vietā.

**Bieža blakusparādība**, ko var konstatēt asins analīzēs:

- muskuļu izstrādāta enzīma (*kreatīnfosfokināzes*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par ķermeņa audu bojājumu.

**Ļoti reta blakusparādība** (var skart **ne vairāk kā 1 no 10 000** cilvēkiem):

- laktacidoze (palielināts pienskābes daudzums asinīs).

## Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir radušās ļoti mazam cilvēku skaitam, bet to precīzs biežums nav zināms:

- muskuļaudu sabrukums;
- aknu slimības pasliktināšanās pēc Zeffix lietošanas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas laikā, ja B hepatīta vīruss kļūst rezistents pret Zeffix. Dažiem cilvēkiem tas var būt nāvējoši.

Blakusparādība, ko var konstatēt asins analīzēs:

- asins recēšanā iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*).

**Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības:**

➔ **pasakiet to savam ārstam vai farmaceitam.** Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zeffix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blisteriepakojuma.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zeffix satur

Aktīvā viela ir lamivudīns. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lamivudīna.

Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, cietes nātrija glikolāts, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols 400, polisorbāts 80, sintētisks dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds.

### Zeffix ārējais izskats un iepakojums

Zeffix apvalkotās tabletes pieejamas folijas blisteros, kas ir droši pret viltojumu, pa 28 vai 84 tabletēm. Tabletes ir grauzdēta cukura krāsā, kapsulas formas, abpusēji izliektas, tām vienā pusē iespiests "GX CG5".

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

#### Ražotājs

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań  
Polija

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### 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 (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### Danmark

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

#### Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

#### 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 (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

#### Norge

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**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 (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Zeffix 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *lamivudine*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zeffix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zeffix lietošanas
3. Kā lietot Zeffix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zeffix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zeffix un kādam nolūkam to lieto**

Zeffix aktīvā viela ir lamivudīns.

**Zeffix lieto ilgstošas (hroniskas) B hepatīta infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.**

Zeffix ir pretvīrusu zāles, kas nomāc B hepatīta vīrusu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

B hepatīta vīruss inficē aknas, izraisa ilgstošu (hronisku) infekciju un var radīt aknu bojājumu. Zeffix var lietot cilvēki, kuru aknas ir bojātas, bet joprojām funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība) un kombinācijā ar citām zālēm cilvēki, kuru aknas ir bojātas un to darbība ir traucēta (dekompensēta aknu slimība).

Terapija ar Zeffix var mazināt B hepatīta vīrusa daudzumu organismā. Tas mazina aknu bojājumu un veicina aknu darbības uzlabošanu. Ne visiem ārstēšana ar Zeffix iedarbojas vienādi. Ārsts uzraudzīs ārstēšanas efektivitāti, regulāri veicot asins analīzes.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zeffix lietošanas**

Pirms B hepatīta ārstēšanas uzsākšanas ar lamivudīnu, kā arī terapijas laikā Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpiedāvā Jums konsultācija par HIV infekciju un testēšana. Informāciju par rīcību situācijā, kad Jums jau ir HIV infekcija vai Jūs inficējaties ar HIV, skatīt 3. punktā.

**Nelietojiet Zeffix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ➔ **Aprunājieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka iepriekš minētais attiecas uz Jums.

## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Zeffix vai citas līdzīgas zāles, ir lielāks būtisku blakusparādību risks. Jums jāzina, ka pastāv lielāks risks:

- ja Jums kādreiz bijusi cita veida **aknu slimība**, piemēram, C hepatīts;
  - ja Jums ir smaga **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sieviete).
- ➔ **Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.** Jums šo zāļu lietošanas laikā var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, arī asins analīzes. Vairāk informācijas par risku skatiet **4. punktā**.

**Nepārtrauciet Zeffix lietošanu** bez ārsta norādījuma, jo pastāv hepatīta pasliktināšanās risks. Pēc Zeffix terapijas pārtraukšanas ārsts Jūs novēros vismaz četrus mēnešus, lai noteiktu jebkādas iespējamās traucējumus. Tas nozīmē, ka Jums tiks veiktas asins analīzes, lai kontrolētu aknu fermentu līmeņa paaugstināšanos, kas var liecināt par aknu bojājumu. Vairāk informācijas par to, kā lietot Zeffix, skatīt 3. punktā.

### Sargiet citus cilvēkus

B hepatīta infekcija izplatās dzimumkontakta ceļā ar inficētu cilvēku vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, kopīgi lietojot injekcijas adatas). Zeffix nenovērsīs Jūsu spēju inficēt citus cilvēkus ar B hepatītu. Lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanās ar B hepatītu:

- **lietojiet prezervatīvu** orāla vai penetratīva seksa laikā;
- **neradiet asins pārnesšanas risku** — piemēram, nelietojiet kopīgas injekcijas adatas.

### Citas zāles un Zeffix

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par augu valsts līdzekļiem vai citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Neaizmirstiet pateikt ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Zeffix sākat lietot jaunas zāles.

### Tālāk minētās zāles nedrīkst lietot kopā ar Zeffix:

- sorbītu un citus daudzvērtīgus spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
  - citas zāles, kas satur lamivudīnu un ko lieto **HIV infekcijas** (reizēm dēvētas par AIDS vīrusu) ārstēšanai,
  - emtricitabīns, ko lieto **HIV** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
  - kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.
- ➔ **Izstāstiet ārstam, ja ārstējaties ar kādām no šīm zālēm.**

### Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **aprunājieties ar ārstu** par Zeffix lietošanas guvumu un risku grūtniecības laikā.

Nepārtrauciet Zeffix terapiju bez ārsta ziņas.

### Barošana ar krūti

Zeffix var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai to apsverat:

➔ **aprunājieties ar savu ārstu** pirms Zeffix lietošanas.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zeffix varētu Jums izraisīt nogurumu, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

➔ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja neesat pārliecināts, ka Jums nav šādu traucējumu.

### Zeffix satur cukuru, konservantus, propilēnglikolu un nātriju

Ja Jums ir diabēts, lūdzu, ņemiet vērā, ka katra Zeffix deva (100 mg = 20 ml) satur 4 g saharozes.

Zeffix satur saharozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, pirms lietojat Zeffix, konsultējieties ar ārstu. Saharoze var bojāt zobus.

Zeffix satur konservantus (*parahidroksibenzoāts*), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, aizkavētas).

Šīs zāles satur 400 mg propilēnglikola katros 20 ml.

Šīs zāles satur 58,8 mg nātrija (vārāmā/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katros 20 ml. Tas ir ekvivalents 2,9 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

### **3. Kā lietot Zeffix**

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaitrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Regulāri sazinieties ar savu ārstu.**

Zeffix palīdz kontrolēt B hepatīta infekciju. Šīs zāles jālieto katru dienu, lai kontrolētu infekciju un neļautu slimībai pastiprināties.

➔ **Sazinieties ar ārstu un nepārtrauciet Zeffix lietošanu** bez ārsta ziņas.

#### **Cik daudz lietot**

**Parastā Zeffix deva ir 20 ml (100 mg lamivudīna) vienu reizi dienā.**

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts Jums var parakstīt mazāku devu.

➔ **Aprunājieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

#### **Pacienti, kuriem ir arī HIV infekcija vai ir iespējama inficēšanās ar HIV**

Ja Jums ir HIV infekcija vai Jūs inficējaties ar HIV, un šī infekcija netiek ārstēta ar zālēm, kamēr lietojat lamivudīnu B hepatīta ārstēšanai, HIV vīruss var kļūt rezistents pret noteiktām HIV infekcijas ārstēšanā lietotām zālēm un HIV infekcija var kļūt grūtāk ārstējama. Lamivudīnu var lietot arī HIV infekcijas ārstēšanai. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir HIV infekcija. Ārsts var ārstēt Jūs ar citām zālēm, kas satur lielāku lamivudīna devu, parasti 150 mg divreiz dienā, jo mazāka lamivudīna deva - 100 mg - nav pietiekama, lai ārstētu HIV infekciju.

Ja plānojat mainīt zāles, ko lietojat pret HIV infekciju, vispirms to apspriediet ar savu ārstu.

➔ **Aprunājieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Zeffix var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

**Par to, kā nomērīt un iedzert zāļu devu, skatiet shēmā un norādījumos pēc 6. punkta.**

#### **Ja esat lietojis Zeffix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis pārāk lielu Zeffix devu, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai lūdziet padomu tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā. Ja iespējams, parādiet viņiem Zeffix iepakojumu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zeffix**

Ja Jūs esat aizmirsis lietot zāļu devu, izdariet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

#### **Nepārtrauciet lietot Zeffix**

Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot Zeffix, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Pastāv hepatīta pastiprināšanās risks (*skatīt 2. punktu*). Kad pārtrauksit Zeffix lietošanu, ārsts Jūs uzraudzīs vismaz

četrus mēnešus, lai pārliecinātos, vai nav kādu sarežģījumu. Tas nozīmēs asins analīžu veikšanu, lai pārbaudītu aknu fermentu līmeni, kura paaugstināšanās var liecināt par aknu bojājumu.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zeffix klīniskajos pētījumos bieži tika ziņots par tādām blakusparādībām kā nogurumu, elpceļu infekcijām, diskomforta sajūtu rīklē, galvassāpēm, diskomforta sajūtu un sāpēm vēderā, slikto dūšu, vemšanu un caureju, aknu enzīmu un muskuļu izstrādāto enzīmu līmeņa paaugstināšanos (*skatīt zemāk*).

##### Alerģiskas reakcijas

Tās rodas reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums;
- apgrūtināta rīšana vai elpošana.

➔ Ja Jums rodas šādi simptomi, **nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pārtrauciet Zeffix lietošanu.**

##### Blakusparādības, ko varētu būt izraisījis Zeffix

**Ļoti bieža blakusparādība** (var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem), ko var konstatēt asins analīzēs:

- dažu aknu enzīmu (*transamināžu*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par aknu iekaisumu vai bojājumu.

**Bieža blakusparādība** (var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- krampji un muskuļu sāpes;
- ādas izsitumi vai nātrene jebkurā ķermeņa vietā.

**Bieža blakusparādība**, ko var konstatēt asins analīzēs:

- muskuļu izstrādāto enzīma (*kreatīnfosfokināzes*) līmeņa paaugstināšanās, kas var liecināt par ķermeņa audu bojājumu.

**Ļoti reta blakusparādība** (var skart **ne vairāk kā 1 no 10 000** cilvēkiem):

- laktacidoze (palielināts pienskābes daudzums asinīs).

##### Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir radušās ļoti mazam cilvēku skaitam, bet to precīzs biežums nav zināms.

- muskuļaudu sabrukums;
- aknu slimības pasliktināšanās pēc Zeffix lietošanas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas laikā, ja B hepatīta vīruss kļūst rezistents pret Zeffix. Dažiem cilvēkiem tas var būt nāvējoši.

Blakusparādība, ko var konstatēt asins analīzēs:

- asins recēšanā iesaistīto šūnu skaita samazināšanās (*trombocitopēnija*).

##### Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības:

➔ **pasakiet to savam ārstam vai farmaceitam.** Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

##### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zeffix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīcināt vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zeffix satur

Aktīvā viela ir lamivudīns. Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg lamivudīna.

Citas sastāvdaļas ir:

saharoze, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216), citronskābe, propilēnglikols (E1520), nātrija citrāts, sintētiskā zemeņu aromātviela, sintētiskā banānu aromātviela, attīrīts ūdens.

### Zeffix ārējais izskats un iepakojums

Zeffix šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams kartona iesaiņojumā, baltā polietilēna pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu. Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltenā krāsā ar zemeņu/banānu garšu. Pudele satur 240 ml lamivudīna šķīduma (5 mg/ml). Iepakojums satur perorālu aplikatoru ar ml iedaļām un aplikatora adapteru, kas pirms lietošanas jāpiestiprina pudelei.

### Ražotājs

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

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

### България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

### 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 (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

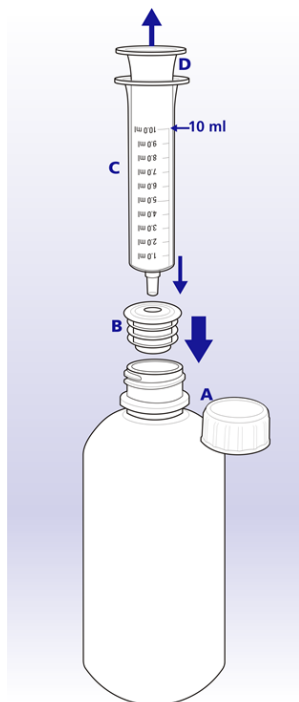
**Sverige**

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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Kā nomērīt devu un lietot zāles



Precīzai devas nomērīšanai izmantojiet perorālo aplikatoru, kas ir iepakojumā (*skatīt arī 3. punktu*).  
Pilnā aplikatorā ir **10 ml šķīduma**.

- 1. Noņemiet šļirces/adaptera plastmasas iesaiņojumu.**
- 2. Noņemiet adapteru no šļirces.**
- 3. Noņemiet bērnam neatveramo pudeles vāciņu (A) un nolieciet to drošā vietā.**
- 4. Turiet pudeli. Stingri līdz galam iespiediet pudeles kakliņā adapteru (B).**
- 5. Ievietojiet aplikatoru (C) stingri adapterā.**
- 6. Apgrieziet pudeli otrādi.**
- 7. Atvelciet aplikatora virzuli (D), līdz aplikatorā ir pirmā pilnās devas daļa.**
- 8. Apgrieziet pudeli ar pareizo galu uz augšu. Izņemiet aplikatoru no adaptera.**
- 9. Ielieciet aplikatoru mutē, aplikatora galu novietojot pret vaiga iekšpusi. Lēnām spiediet virzuli uz iekšu, lai varētu pagūt norīt zāles. Nespiediet pārāk stipri un nešļāciet šķīdumu dziļi rīklē – tā Jūs varat aizrīties.**

10. **Atkārtojiet darbības no 5. līdz 9. punktam**, līdz esat iedzēris visu devu. Piemēram, ja Jūsu deva ir 20 ml, Jums nepieciešami divi pilni aplikatori ar zālēm.
11. **Izņemiet aplikatoru no pudeles** un kārtīgi to **nomazgājiet** ar tīru ūdeni. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet tam pilnībā nožūt. Adapteru atstājiet pudelē.
12. **Cieši noslēdziet pudeli** ar vāciņu.

Iznīciniet šķīdumu iekšējai lietošanai vienu mēnesi pēc iepakojuma pirmās atvēršanas.