

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeffix, 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Barwy łososiowej, powlekane, kształtu kapsułki, dwuwypukłe, o wymiarach w przybliżeniu 11 mm x 5 mm i wyciśniętym napisem „GX CG5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zeffix jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe (patrz punkt 5.1).
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zeffix powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką produktu Zeffix jest 100 mg raz na dobę.

U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z drugim lekiem, bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności oraz w celu uzyskania szybkiego zahamowania replikacji wirusa.

Czas trwania leczenia

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany.

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłym WZWB, ang. CHB, chronic hepatitis B) bez marskości leczenie powinno być prowadzone przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg, zanik miana HBV DNA z wykryciem HBeAb), aby ograniczyć ryzyko nawrotu

- wirusologicznego lub do serokonwersji HBsAg lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4).
Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować miana HBV DNA i aktywność AlAT w surowicy, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- U pacjentów z przewlekłym WZWB z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (wirus z mutacją w regionie poprzedzającym gen kodujący białko rdzeniowe - *region pre-core*), bez marskości, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia, zalecana jest ponowna ocena w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal właściwe dla danego pacjenta.
 - U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku przerwania podawania lamiwudyny, pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia nawrotu zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Oporność kliniczna

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, zarówno z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, jak i z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, rozwój zmutowanych HBV z mutacją YMDD (tyrozyna-metionina-asparaginian-asparaginian) może powodować zmniejszoną odpowiedź terapeutyczną na lamiwudynę, na którą wskazuje zwiększenie HBV DNA i AlAT w porównaniu z poprzednio oznaczanymi w trakcie leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną w monoterapii należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lek bez krzyżowej oporności na lamiwudynę lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie lamiwudyny w surowicy (AUC) zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min dawkowanie należy zmniejszyć. W przypadku konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 100 mg należy zastosować Zeffix, roztwór doustny (patrz Tabela 1 poniżej).

Tabela 1: Dawkowanie produktu Zeffix u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym.

Klirens kreatyniny ml/min	Pierwsza dawka produktu Zeffix roztwór doustny*	Dawka podtrzymująca raz na dobę
30 do <50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do <30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do <15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Zeffix, roztwór doustny zawiera 5 mg lamiwudyny w 1 ml.

Wyniki badań pacjentów poddawanych okresowej hemodializie (≤ 4 godz. dializy 2-3 razy w tygodniu) wskazują, że po początkowym zmniejszeniu dawki lamiwudyny dokonanej w zależności od wartości klirensu kreatyniny, dalsza zmiana dawkowania nie jest konieczna podczas trwania dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z krańcową niewydolnością wątroby oczekujących na transplantację, wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że nie jest konieczne dostosowanie dawki lamiwudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby, jeżeli nie towarzyszy jej niewydolność nerek.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zeffix u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zeffix można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia

Samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność ALAT w surowicy może się zwiększać w trakcie zmniejszania się stężenia HBV DNA w surowicy. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby razem ze zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani objawy dekompensacji czynności wątroby.

Podczas długotrwałego leczenia została wyodrębniona subpopulacja wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na lamiwudynę (mutacja YMDD wirusa HBV). U niektórych pacjentów powstanie mutacji YMDD wirusa HBV może powodować zaostrzenie zapalenia wątroby, głównie stwierdzone na podstawie zwiększenia aktywności ALAT i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lek bez krzyżowej oporności na lamiwudynę lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia

Zaostrzenie zapalenia wątroby obserwowano u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B, i zwykle jest ono wykrywane na podstawie zwiększenia aktywności ALAT oraz ponownego pojawienia się HBV DNA w surowicy krwi. W kontrolowanych badaniach III fazy z obserwacją po okresie leczenia, bez stosowania aktywnego leku, częstość

występowania zwiększonej aktywności AlAT (więcej niż 3-krotnie powyżej wartości początkowej) po leczeniu, była większa u pacjentów leczonych lamiwudyną (21%) w porównaniu do otrzymujących placebo (8%). Jednakże odsetek pacjentów, u których po leczeniu zwiększona aktywność AlAT była związana ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, był mały i podobny w obu badanych grupach (patrz tabela 3, w punkcie 5.1). U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu występowała między 8. i 12. tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednak w niektórych przypadkach doszło do zgonu. W przypadku przerwania leczenia produktem Zeffix u pacjentów należy okresowo kontrolować stan kliniczny i wykonywać testy czynności wątroby (aktywność AlAT i stężenie bilirubiny w surowicy) przez co najmniej 4 miesiące, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaostrzenie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

U biorców narządów i pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby aktywna replikacja wirusa stanowi większe ryzyko. Z powodu krańcowej czynności wątroby u tych pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną lub w przypadku braku skuteczności leczenia może doprowadzić do ciężkiej, a nawet zakończonej zgonem niewyrównanej choroby wątroby. U takich pacjentów należy monitorować parametry kliniczne, wirusologiczne i serologiczne związane z zapaleniem wątroby typu B, czynność wątroby i nerek, odpowiedź przeciwwirusową podczas leczenia (przynajmniej raz na miesiąc), a jeżeli leczenie jest przerywane z jakiegokolwiek powodu, przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do monitorowanych parametrów laboratoryjnych należą (jako minimum) aktywność AlAT w surowicy, stężenie bilirubiny, albumin, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i ocena wiremii: antygeny i przeciwciała HBV, a jeżeli to możliwe, to także miano HBV DNA w surowicy. Pacjenci z objawami niewydolności wątroby w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia powinni być częściej monitorowani niż jest to standardowo zalecane.

Brak wystarczających danych potwierdzających korzyści ze wznowienia leczenia lamiwudyną u pacjentów, u których wystąpiły objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu.

Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Zaburzenia neurologiczne mogą być przemijające lub trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń.

Dzieci i młodzież

Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednakże z powodu ograniczonych danych podawanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane (patrz punkt 5.1).

Zapalenia wątroby typu Delta lub typu C

Nie określono skuteczności lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C i zaleca się ostrożność.

Leczenie immunosupresyjne

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych (mutant pre-core) oraz u otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne, w tym chemioterapię. U tych pacjentów lamiwudynę należy stosować ostrożnie.

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia produktu Zeffix pacjent powinien być regularnie monitorowany. Co 3 miesiące należy oznaczyć aktywność AlAT i stężenie HBV DNA, a co 6 miesięcy stężenie HBeAg u pacjentów z dodatnim wynikiem HBeAg.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Zazwyczaj stosowana dawka lamiwudyny wynosząca 100 mg, stosowana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B nie jest odpowiednia dla pacjentów zakażonych HIV lub zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B oraz HIV. Jeśli dawka lamiwudyny zalecana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przepisana pacjentowi z nierozpoznanym lub nieleczonym zakażeniem HIV, prawdopodobne jest szybkie pojawienie się oporności HIV wraz z ograniczeniem możliwości leczenia, spowodowane zastosowaniem dawki subterapeutycznej i niewłaściwym zastosowaniem monoterapii w leczeniu zakażenia HIV. Należy zaproponować poradnictwo z zakresu HIV oraz wykonanie badań na obecność HIV wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny oraz okresowo w trakcie leczenia.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Istnieją ograniczone dane na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet w okresie ciąży leczonych lamiwudyną. Należy stosować zalecane standardowe procedury dotyczące szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt.

Pacjentów należy poinformować, że nie dowiedziono, aby leczenie lamiwudyną zmniejszało ryzyko przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby; dlatego nadal należy stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające przenoszeniu zakażenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produktu leczniczego Zeffix nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych lamiwudyny jest niewielkie z powodu ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania się z białkami osocza oraz prawie całkowitego wydalania przez nerki lamiwudyny w niezmienionej postaci.

Lamiwudyna jest w większości wydalana poprzez układ aktywnego transportu kationów organicznych. Możliwość interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami, należy brać pod uwagę szczególnie w przypadku leków, które są również głównie wydalone poprzez aktywny transport kationów organicznych, np. trimetoprimu. Inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalone jedynie częściowo w tym mechanizmie i dlatego nie wykazują interakcji z lamiwudyną.

Nie wydaje się, aby substancje wydalone głównie w wyniku transportu anionów organicznych, bądź w wyniku przesączania kłębuszkowego stanowiły ryzyko wystąpienia istotnych interakcji z lamiwudyną.

Podawanie trimetoprimu i sulfametoksazolu w dawce 160 mg/800 mg powoduje zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy o około 40%. Lamiwudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę trimetoprimu i sulfametoksazolu. Jednak dopóki u pacjenta nie wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek, dopóty nie jest konieczne dostosowanie dawkowania lamiwudyny.

Obserwowano umiarkowane (28%) zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) zydowudyny w przypadku jednoczesnego jej podawania z lamiwudyną, jednakże ogólna ekspozycja (AUC) nie była istotnie zwiększona. Zydowudyna nie wykazywała wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Lamiwudyna nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z α -interferonem, gdy oba leki są stosowane jednocześnie. Nie obserwowano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji u pacjentów przyjmujących lamiwudynę jednocześnie ze zwykle stosowanymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną A). Jednakże formalne badania dotyczące interakcji nie były przeprowadzane.

Emtrycytabina

Ze względu na podobieństwo, produktu leczniczego Zeffix nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu leczniczego Zeffix nie należy stosować z innymi lekami zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Kladrybina

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sorbitol

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg (dawka dobową stosowaną u dorosłych z zakażeniem HIV) lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktu Zeffix z lekami zawierającymi sorbitol lub inne poliole o działaniu osmotycznym lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, małyitol). Należy rozważyć częstsze określanie miana HBV, jeśli nie można uniknąć długotrwałego skojarzonego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące lamiwudyny wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Na podstawie dostępnych danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży u ludzi (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) opisujących ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norodka. Mniej niż 1% tych kobiet była leczona z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B, podczas gdy większość była

leczone z powodu zakażenia HIV z zastosowaniem większych dawek i jednoczesnym podawaniem innych leków. Zeffix może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

U pacjentek leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Karmienie piersią

Na podstawie obserwacji ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią oseków matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (mniej niż 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych, gdy karmione piersią niemowlęta osiągną 24 tydzień życia. Całkowita ilość lamiwudyny połknięta przez karmione piersią niemowlę jest bardzo mała i dlatego może prowadzić do ekspozycji wywołującej suboptymalne działanie przeciwwirusowe. WZW B u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią, jeżeli u noworodka zostało zastosowane właściwe postępowanie przeciw WZW B przy urodzeniu, a nie ma dowodów na to, że małe stężenia lamiwudyny w mleku kobiecym wywołują działania niepożądane u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią może być rozważane u kobiet zdolnych do karmienia, leczonych lamiwudyną z powodu zakażenia HBV, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka, oraz korzyści z leczenia dla kobiety. W przypadku przeniesienia zakażenia HBV, pomimo zastosowanych odpowiednich środków zapobiegawczych, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią, aby zmniejszyć ryzyko powstawania u dziecka mutantów opornych na lamiwudynę.

Płodność

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia lamiwudyną obserwowano zmęczenie i złe samopoczucie. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lamiwudyny podejmując decyzję dotyczącą zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Występowanie działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności ALAT i CK, patrz poniżej) było podobne w grupie placebo i u pacjentów leczonych lamiwudyną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Kryteria częstości są przypisane jedynie do tych działań niepożądanych, które uznano za co najmniej prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości

występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kryteria częstości przypisane poniżej do działań niepożądanych oparte są głównie na doświadczeniu z badań klinicznych, w których uczestniczyło 1171 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nie znana	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności ALAT (patrz punkt 4.4)
Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności ALAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się, aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgony (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Zwiększenie aktywności CK
Często	Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe*
Nieznana	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

*W badaniach III fazy częstość obserwowana w grupie otrzymującej lamiwudynę była nie większa niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących dzieci w wieku od 2 do 17 lat nie zidentyfikowano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu do dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zakażeniem HIV stwierdzono przypadki zapalenia trzustki i obwodowej neuropatii (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lamiwudyną i grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że nie badano jeszcze tej metody leczenia przedawkowania lamiwudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; Kod ATC: J05AF05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest lekiem przeciwwirusowym, który jest aktywny wobec wirusa zapalenia wątroby typu B, zarówno w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych, jak i u doświadczalnie zakażonych zwierząt.

Lamiwudyna jest metabolizowana, zarówno przez zakażone wirusem, jak i niezakażone komórki, do trójfosforanu (TP), który jest aktywną pochodną związku macierzystego. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny w hepatocytach wynosi 17-19 godz. *in vitro*. Trójfosforan lamiwudyny działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV.

Dalsze tworzenie się wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania.

Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem α i β polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

W ocenie potencjalnego wpływu na strukturę mitochondriów, zawartość i funkcje DNA, lamiwudyna nie wykazuje istotnego działania toksycznego. W bardzo małym stopniu lamiwudyna powoduje zmniejszenie zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest na stałe włączana do mitochondrialnego DNA i nie działa jako inhibitor γ -polimerazy mitochondrialnego DNA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenia u pacjentów z HBeAg dodatnim i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenie lamiwudyną istotnie hamowało replikację HBV DNA [u 34-57% pacjentów stwierdzano wartości poniżej progu wykrywalności (metoda hybrydyzacji w roztworze Abbot Genostics LLOD < 1,6pg/ml)], normalizowało aktywność AlAT (u 40-72% pacjentów), wywoływało serokonwersję HBeAg (zanik HBeAg i utratę HBV DNA (oznaczane konwencjonalną metodą) z obecnością HBeAb u 16-18% pacjentów), poprawiało histologię (u 38-52% pacjentów stwierdzano obniżenie ≥ 2 punkty w skali Knodell Histology Activity Index [HAI]), zmniejszało postęp w kierunku włóknienia (u 3-17% pacjentów) i postęp w kierunku marskości.

Pacjenci, u których w kontrolowanych badaniach klinicznych po roku leczenia nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBeAg, byli następnie leczeni przez dwa lata lamiwudyną co prowadziło do dalszej poprawy w zakresie włóknienia przeszłowego. U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV 41/82 (50%) pacjentów uzyskało poprawę zmian zapalnych w wątrobie i 40/56 (71%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV uzyskało poprawę. Poprawę w zakresie włóknienia przeszłowego uzyskano u 19/30 (63%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa i u 22/44 (50%) z mutacją YMDD wirusa HBV. Pogorszenie w zakresie zmian zapalnych w wątrobie w porównaniu do okresu przed leczeniem nastąpiło u 13% (11/82) pacjentów z mutacją YMDD wirusa i u pięciu procent (3/56) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV. Postęp w kierunku marskości wątroby wystąpił u 4/68 (6%) pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, podczas gdy u żadnego pacjenta bez mutacji YMDD wirusa HBV nie obserwowano postępu choroby w kierunku marskości.

Przedłużone leczenie w badaniu przeprowadzonym w Azji (NUCB3018), częstość serokonwersji w układzie HBeAg i częstość normalizacji aktywności AlAT pod koniec 5-letniego okresu leczenia

wyniosła odpowiednio 48% (28/58) i 47% (15/32). Wzrost serokonwersji HBeAg występował u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT; u 77% (20/26) pacjentów z początkową aktywnością AlAT > 2 x górna granica normy stwierdzono serokonwersję. Pod koniec 5 lat obserwacji u wszystkich pacjentów wartości HBV DNA były poniżej progu wykrywalności lub niższe niż przed leczeniem.

Dalsze wyniki z badania nad mutacją YMDD są zamieszczone w Tabeli 2.

Tabela 2: (Badanie azjatyckie) NUCB3018: skuteczność pod koniec 5 roku w w aspekcie obecności mutacji YMDD

Status mutacji YMDD	Pacjenci, % (n.)	
	YMDD	Brak YMDD
<u>Serokonwersja HBeAg</u>		
<u>Wszyscy pacjenci</u>	38 (15/40)	72 (13/18)
<u>Pacjenci z początkowym AlAT ≤ 1 x GGN²</u>	9 (1/11)	33 (2/6)
<u>Pacjenci z początkowym AlAT > 2 x GGN</u>	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Niewykrywalne miano HBV DNA</u>		
<u>Początkowe³</u>	5 (2/40)	6 (1/18)
<u>Tydzień 260⁴</u>		
<u>Ujemne</u>	8 (2/25)	0
<u>Dodatnie < początkowe</u>	92 (23/25)	100 (4/4)
<u>Dodatnie > początkowe</u>	0	0
<u>Normalizacja AlAT</u>		
<u>Początkowe</u>		
<u>Norma</u>	28 (11/40)	33 (6/18)
<u>Powyżej normy</u>	73 (29/40)	67 (12/18)
<u>Tydzień 260</u>		
<u>Norma</u>	46 (13/28)	50 (2/4)
<u>Powyżej normy < początkowe</u>	21 (6/28)	0
<u>Powyżej normy > początkowe</u>	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Pacjenci określani jako mający mutanta YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone ≥5% mutantów YMDD wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji.

2. Powyżej górnej granicy normy

3. Metodą hybrydyzacji firmy Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

4. Metoda Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dane porównawcze dotyczące mutacji YMDD były także dostępne dla oceny histologicznej, ale tylko do trzech lat. U pacjentów z mutacją YMDD 18/39 (46%) pacjentów uzyskało poprawę zmian martwiczo-zapalnych i 9/39 (23%) pogorszenie.

Wśród pacjentów bez mutacji YMDD, 20/27 (74%) uzyskało poprawę zmian martwiczo-zapalnych, a u 2/27 (7%) wystąpiło pogorszenie.

Po uzyskaniu serokonwersji HBeAg, odpowiedź serologiczna i remisja kliniczna były ogólnie trwałe po zaprzestaniu podawania lamiwudyny. Jednakże nawrót może nastąpić po uzyskanej serokonwersji

HBeAg. W długoterminowym badaniu „follow-up” pacjentów z uprzednią serokonwersją, u których zaprzestano podawania lamiwudyny, późny nawrót wirologiczny wystąpił u 39% badanych. Dlatego też po serokonwersji HBeAg pacjenci powinni być okresowo kontrolowani, aby określić czy serokonwersja i odpowiedź kliniczna utrzymuje się. U pacjentów, którzy nie utrzymują trwałej odpowiedzi serologicznej, należy rozważyć konieczność ponownego leczenia zarówno lamiwudyną lub innym przeciwwirusowym lekiem dla uzyskania klinicznej kontroli wirusa HBV.

U pacjentów obserwowanych do 16 tygodni po zakończeniu rocznego leczenia, zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu było obserwowane częściej u pacjentów, którzy otrzymywali lamiwudynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Porównanie zwiększenia aktywności AlAT między 52 a 68 tygodniem u pacjentów, u których zaprzestano podawania lamiwudyny w 52 tygodniu i pacjentom otrzymującym placebo w okresie leczenia w tym samym badaniu przedstawia tabela 3.

Odsetek pacjentów, którzy mieli wzrost aktywności AlAT w połączeniu ze wzrostem bilirubiny po zakończonym leczeniu był niski i podobny w obu grupach otrzymujących zarówno placebo jak i lamiwudynę.

Tabela 3: Zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych, bez aktywnego leczenia

Wartości nieprawidłowe	Pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT / Pacjenci pod obserwacją*	
	Lamiwudyna	Placebo
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe	37/137 (27%)	22/116 (19%)
AlAT ≥ 3 x wartości początkowe [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe i bezwzględne AlAT > 500 j.m./l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe; i bilirubina >2 x GGN i ≥ 2 x wartości początkowe	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Każdy pacjent może występować w jednej lub więcej kategoriach.

[†]Porównanie do 3 stopnia toksyczności zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami WHO

GGN = Górna granica normy.

Doświadczenia u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB

Wstępne dane wskazują, że skuteczność lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB jest podobna do grupy pacjentów z HBeAg dodatnim gdzie 71% uzyskało zmniejszenie HBV DNA poniżej progu wykrywalności, 67% powrót do normy aktywności AlAT i 38% poprawę w skali Knodell HAI po roku leczenia. Gdy lamiwudyna została odstawiona, u większości pacjentów (70%) wystąpił nawrót replikacji wirusa. Dane są dostępne z przedłużonego badania u pacjentów z HBeAg ujemnych (NUCB3017) leczonych lamiwudyną. Po dwóch latach leczenia w tym badaniu, powrót do normy aktywności AlAT i HBV DNA poniżej progu wykrywalności uzyskano odpowiednio u 30/69 (43%) i 32/68 (47%) pacjentów i poprawę zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell HAI u 18/49 (37%). U pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV, 14/22 (64%) pacjentów uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 1/22 (5%) pogorszenie w porównaniu z okresem przed leczeniem. U pacjentów z obecnym mutantem wirusa 4/26 (15%) uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 8/26 (31%) pogorszenie w porównaniu do okresu przed leczeniem. Nie obserwowano postępu choroby w kierunku marskości.

Częstość pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV i jego wpływ na odpowiedź na leczenie

Monoterapia lamiwudyną powoduje powstawanie mutacji YMDD wirusa HBV u około 24% pacjentów po roku leczenia, wzrastając do 67% po 4 latach leczenia.

Rozwój mutacji YMDD wirusa HBV jest związany ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie u niektórych pacjentów, potwierdzaną wzrostem miana HBV DNA i aktywności AlAT w stosunku do wcześniejszego okresu leczenia, progresją symptomów i objawów choroby zapalenia wątroby i (lub) pogorszeniem zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Biorąc pod uwagę ryzyko pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV, utrzymywanie stosowania lamiwudyny w monoterapii nie jest

odpowiednie u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA w surowicy w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z p.z.w. B i mutantem YMDD wirusa HBV i z wyrównaną chorobą wątroby (NUC20904), ze zmniejszoną wirusologiczną i biochemiczną odpowiedzią na leczenie lamiwudyną (n=95), dołączenie adefowiru dipiwoksylu 10 mg raz dziennie do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało średnie obniżenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml w porównaniu do średniego wzrostu o 0,3 log₁₀ kopii/ml u tych pacjentów, którzy otrzymywali samą lamiwudynę. Normalizacja aktywności ALAT wystąpiła u 31% (14/45) pacjentów otrzymujących połączone leczenie w porównaniu do otrzymujących samą lamiwudynę 6% (3/47). Zahamowanie replikacji wirusa było zachowane (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a pacjenci wykazywali dalszą poprawę odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.

W badaniu retrospektywnym w celu oceny czynników związanych z przełomem w zakresie HBV DNA, 159 pacjentów z Azji, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczono lamiwudyną i obserwowano przeciętnie przez okres prawie 30 miesięcy. Pacjenci ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 200 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną mieli 60% ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD w porównaniu z 8% pacjentów z HBV DNA poniżej 200 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną. Ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD u pacjentów ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 1000 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną wynosiło 63% w porównaniu z 13% pacjentów z HBV DNA poniżej 1000 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną (NUCB3009 i NUCB3018).

Doświadczenia u pacjentów z nie wyrównaną chorobą wątroby

Prowadzenie badań kontrolowanych placebo u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby uważane jest za niewłaściwe i badania nie zostały przeprowadzone. W badaniach niekontrolowanych, w których lamiwudyna była podawana przed i w trakcie transplantacji wątroby wykazano skuteczną supresję HBV DNA i normalizację aktywności ALAT. Gdy leczenie lamiwudyną było kontynuowane po transplantacji, stwierdzano zmniejszenie odrzutów przeszczepów spowodowane HBV, zwiększoną utratę antygenu HBsAg i częstość jednorocznego przeżycia na poziomie 76-100%.

Jak przewidywano w wyniku jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego częstość mutantów YMDD wirusa HBV po 52 tygodniach leczenia była w grupie pacjentów po transplantacji wątroby większa (36% - 64%) w porównaniu z populacją pacjentów z CHB i z prawidłową czynnością układu immunologicznego (14% - 32%).

Czterdziestu pacjentów (HBeAg z ujemnym wynikiem HBeAg lub z dodatnim wynikiem HBeAg) zarówno z niewyrównaną chorobą wątroby, jak i nawrotem replikacji wirusa HBV po transplantacji wątroby i także obecnym mutantem YMDD zostało włączonych do ramienia otwartego badania NUC20904. Dodanie 10 mg adefowiru dipiwoksylu raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało przeciętnie zmniejszenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml. Obserwowano także poprawę czynności wątroby po roku leczenia. Ten stopień zahamowania replikacji wirusa był zachowany (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a u większości pacjentów wystąpiła poprawa wskaźników czynności wątroby oraz w dalszym ciągu uzyskiwano u nich korzyści kliniczne.

Doświadczenia u pacjentów z CHB i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby

Lamiwudyna była podawana (średnio przez okres 32 miesięcy) pacjentom z wyrównanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 651 pacjentów i histologicznie potwierdzonym włóknieniem lub marskością wątroby znacząco redukując częstość ogólnego postępu choroby (34/436, 7,8% dla lamiwudyny w porównaniu do 38/215, 17,7% dla grupy placebo, p = 0,001) demonstrowaną przez znaczącą redukcję odsetka pacjentów mających wzrost wskaźnika Child –Pugh (15/436, 3,4% w porównaniu do 19/215, 8,8% p = 0,023) lub rozwój raka wątrobowo-komórkowego (17/436, 3,9% w porównaniu do 16/215, 7,4% p = 0,047). Częstość ogólnego postępu choroby wątroby w grupie lamiwudyny była wyższa wśród pacjentów z wykrywalną mutacją YMDD wirusa HBV (23/209, 11%) w porównaniu do tych bez wykrywalnych mutacji YMDD

wirusa HBV (11/221, 5%). Jednakże postęp choroby u pacjentów z mutacją YMDD w grupie lamiwudyny był niższy niż progresja choroby w grupie placebo (odpowiednio 23/209, 11% w porównaniu do 38/214, 18%). Serokonwersja w układzie HBeAg wystąpiła u 47% (118/252) pacjentów leczonych lamiwudyną oraz 93% (320/345) otrzymujących lamiwudynę miało ujemny HBV DNA (metoda oznaczania VERSANT bDNA próg oznaczalności < 0,7 MEq/ml) podczas badania.

Doświadczenia u dzieci i młodzieży

Lamiwudyna była podawana dzieciom i młodzieży z wyrównanym CHB w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 286 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Populacja pacjentów obejmowała głównie dzieci z minimalnym zapaleniem wątroby typu B. Dawkę 3 mg/kg mc. raz na dobę (do dawki maksymalnej 100 mg na dobę) podawano dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, a dawkę 100 mg na dobę podawano młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Ta dawka powinna być dodatkowo sprecyzowana. Różnice w częstości serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i utrata HBV DNA z pojawieniem się HBeAb) między grupą placebo i grupą otrzymującą lamiwudynę nie były istotne statystycznie w tej populacji pacjentów (częstość po roku wynosiła 13 % (12/95) dla grupy placebo w porównaniu do 22 % (42/191) dla lamiwudyny; $p = 0,057$). Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV była podobna do tej obserwowanej u dorosłych i wynosiła od 19% w 52 tygodniu do 45% u pacjentów leczonych ciągle przez 24 miesiące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i jej biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi od 80 do 85%. Po podaniu doustnym średni czas T_{max} do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy C_{max} wynosi ok. 1 godz. W zakresie dawek terapeutycznych, tj. 100 mg raz na dobę C_{max} wynosi 1,1-1,5 µg/ml, a stężenie minimalne 0,015-0,020 µg/ml.

Podawanie lamiwudyny jednocześnie z przyjmowanym posiłkiem powodowało wydłużenie T_{max} i zmniejszenie C_{max} (do 47%). Jednakże nie wpływało to na stopień wchłaniania (określony na podstawie AUC) lamiwudyny i dlatego też lamiwudyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Z badań nad podawaniem produktu dożylnie wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w niewielkim stopniu wiąże się z albuminami osocza.

Ograniczone dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia lamiwudyny w surowicy w 2-4 godz. po podaniu doustnym wynosił około 0,12.

Metabolizm

Lamiwudyna wydalana jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe, co spowodowane jest jej niewielkim (5-10%) metabolizmem w wątrobie i nieznacznym wiązaniem się z białkami osocza.

Wydalanie

Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,3 l/h/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70% wydalanej lamiwudyny.

Szczególne grupy pacjentów

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega zmianie w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Nieliczne badania przeprowadzone u pacjentów poddanych transplantacji wątroby wykazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają istotnie na farmakokinetykę lamiwudyny, jeżeli nie towarzyszy jej zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku profil farmakokinetyczny lamiwudyny sugeruje, że normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie bardzo dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej istotnej toksyczności narządowej. Po zastosowaniu największych dawek obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności nerek i wątroby i sporadyczne przypadki zmniejszenia masy wątroby. Obserwowano także zmniejszenie liczby erytrocytów i neutrofilów, co najprawdopodobniej ma znaczenie kliniczne. W przeprowadzonych badaniach klinicznych tego typu zmiany występowały z małą częstością.

Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w przeprowadzonych testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydowe wykazywała działanie w cytogenetycznych badaniach *in vitro* i w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach *in vivo* lamiwudyna w dawkach, które dawały stężenie w osoczu krwi około 60-70 razy większe, niż przewidywane stężenia kliniczne nie wykazywała działania genotoksycznego. Ponieważ działania mutagennego lamiwudyny *in vitro* nie można było potwierdzić w badaniach *in vivo*, można przyjąć, że lamiwudyna nie stanowi ryzyka genotoksycznego dla pacjentów poddawanych leczeniu.

Badania rozrodczości przeprowadzone u zwierząt nie wykazały teratogenności i nie wykazały wpływu na płodność samców i samic. Lamiwudyna powoduje śmiertelność zarodków podawana ciężarnym samicom królików, u których narażenie ogólnoustrojowe jest porównywalne do tych osiąganych u człowieka, ale nie u szczurów nawet przy bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości przeprowadzane u szczurów i myszy nie wykazały rakotwórczego działania lamiwudyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetylokskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogoł 400
Polisorbat 80
Syntetyczne tlenki żelaza żółty i czerwony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z podwójnej folii, pokryte polichlorkiem winylu.

Opakowania zawierające 28 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeffix, 5 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka 20 ml roztworu doustnego zawiera:

- 4 g sacharozy
- 30 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218)
- 3,6 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216)
- 400 mg glikolu propylenowego (E1520)
- 58,8 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, bezbarwny do koloru jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zeffix jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe (patrz punkt 5.1).
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zeffix powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką produktu Zeffix jest 100 mg raz na dobę.

U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z drugim lekiem, bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności oraz w celu uzyskania szybkiego zahamowania replikacji wirusa.

Czas trwania leczenia

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznany.

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłe WZWB, ang. CHB, chronic hepatitis B) bez marskości leczenie powinno być prowadzone przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBeAg (zanik HbeAg, zanik miana HBV DNA z wykryciem HBeAb), aby ograniczyć ryzyko nawrotu wirusologicznego lub do serokonwersji HBsAg lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować miana HBV DNA i aktywność AlAT w surowicy, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- U pacjentów z przewlekłym WZWB z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (wirus z mutacją w regionie poprzedzającym gen kodujący białko rdzeniowe - *region pre-core*), bez marskości, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia, zalecana jest ponowna ocena w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal właściwe dla danego pacjenta.
- U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku przerwania podawania lamiwudyny, pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia nawrotu zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Oporność kliniczna

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, zarówno z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, jak i z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, rozwój zmutowanych HBV z mutacją YMDD (tyrozyna-metionina-asparaginian-asparaginian) może powodować zmniejszoną odpowiedź terapeutyczną na lamiwudynę, na którą wskazuje zwiększenie HBV DNA i AlAT w porównaniu z poprzednio oznaczanymi w trakcie leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną w monoterapii należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lek bez krzyżowej oporności na lamiwudynę lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24 tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia. (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie lamiwudyny w surowicy (AUC) zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min dawkowanie należy zmniejszyć. W przypadku konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 100 mg należy zastosować Zeffix, roztwór doustny (patrz Tabela 1 poniżej).

Tabela 1. Dawkowanie produktu Zeffix u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym.

Klirens kreatyniny ml/min	Pierwsza dawka produktu Zeffix roztwór doustny*	Dawka podtrzymująca raz na dobę
30 do <50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do <30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do <15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Wyniki badań pacjentów poddawanych okresowej hemodializie (≤ 4 godz. dializy 2-3 razy w tygodniu) wskazują, że po początkowym zmniejszeniu dawki lamiwudyny dokonanej w zależności od wartości klirensu kreatyniny, dalsza zmiana dawkowania nie jest konieczna podczas trwania dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z krańcową niewydolnością wątroby oczekujących na transplantację, wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że nie jest konieczne dostosowanie dawki lamiwudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby, jeżeli nie towarzyszy jej niewydolność nerek.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zeffix u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zeffix można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia

Samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność AlAT w surowicy może się zwiększać w trakcie zmniejszania się stężenia HBV DNA w surowicy. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani objawy dekompensacji czynności wątroby.

Podczas długotrwałego leczenia została wyodrębniona subpopulacja wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na lamiwudynę (mutacja YMDD wirusa HBV). U niektórych pacjentów powstanie mutacji YMDD wirusa HBV może powodować zaostrzenie zapalenia wątroby, głównie stwierdzone na podstawie zwiększenia aktywności AlAT i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lek bez krzyżowej oporności na lamiwudynę lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia

Zaostrzenie zapalenia wątroby obserwowano u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B i zwykle jest ono wykrywane na podstawie zwiększenia aktywności AlAT oraz ponownego pojawienia się HBV DNA w surowicy krwi. W kontrolowanych badaniach III fazy z obserwacją po okresie leczenia, bez stosowania aktywnego leku, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT (więcej niż 3-krotnie powyżej wartości początkowej) po leczeniu, była większa u pacjentów leczonych lamiwudyną (21%) w porównaniu do otrzymujących placebo (8%). Jednakże odsetek pacjentów, u których po leczeniu zwiększona aktywność AlAT była związana ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, był mały i podobny w obu badanych grupach. (patrz tabela 3, w punkcie 5.1). U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu występowała między 8. i 12. tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednak w niektórych przypadkach doszło do zgonu. W przypadku przerwania leczenia produktem Zeffix u pacjentów należy okresowo kontrolować stan kliniczny i wykonywać testy czynności wątroby (aktywność AlAT i stężenie bilirubiny w surowicy) przez co najmniej 4 miesiące, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaostrzenie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

U biorców narządów i pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby aktywna replikacja wirusa stanowi większe ryzyko. Z powodu krańcowej czynności wątroby u tych pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną lub w przypadku braku skuteczności leczenia może doprowadzić do ciężkiej, a nawet zakończonej zgonem niewyrównanej choroby wątroby. U takich pacjentów należy monitorować parametry kliniczne, wirusologiczne i serologiczne związane z zapaleniem wątroby typu B, czynność wątroby i nerek, odpowiedź przeciwwirusową podczas leczenia (przynajmniej raz na miesiąc), a jeżeli leczenie jest przerwane z jakiegokolwiek powodu, przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do monitorowanych parametrów laboratoryjnych należą (jako minimum) aktywność AlAT w surowicy, stężenie bilirubiny, albumin, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i ocena wiremii: antygeny i przeciwciała HBV, a jeżeli to możliwe, to także miano HBV DNA w surowicy. Pacjenci z objawami niewydolności wątroby w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia powinni być częściej monitorowani niż jest to standardowo zalecane.

Brak wystarczających danych potwierdzających korzyści ze wznowienia leczenia lamiwudyną u pacjentów, u których wystąpiły objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu tym produktem.

Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Zaburzenia neurologiczne mogą być przemijające lub trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń.

Dzieci i młodzież

Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednakże z powodu ograniczonych danych podawanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane (patrz punkt 5.1).

Zapalenia wątroby typu Delta lub typu C

Nie określono skuteczności lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C i zaleca się ostrożność.

Leczenie immunosupresyjne

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych (mutant pre-core) oraz u otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne w tym chemioterapię. U tych pacjentów lamiwudynę należy stosować ostrożnie.

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia produktem Zeffix pacjent powinien być regularnie monitorowany. Co 3 miesiące należy oznaczyć aktywność ALAT i stężenie HBV DNA, a co 6 miesięcy stężenie HBeAg u pacjentów z dodatnim wynikiem HBeAg.

Jednocześnie występujące zakażenie HIV

U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem HIV, aktualnie stosujących bądź planujących zastosowanie skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego obejmującego lamiwudynę, należy stosować dawkę lamiwudyny zalecaną w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Zazwyczaj stosowana dawka lamiwudyny wynosząca 100 mg, stosowana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B nie jest odpowiednia dla pacjentów zakażonych HIV lub zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B oraz HIV. Jeśli dawka lamiwudyny zalecana w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przepisana pacjentowi z nierozpoznanym lub nieleczonym zakażeniem HIV, prawdopodobne jest szybkie pojawienie się oporności HIV wraz z ograniczeniem możliwości leczenia, spowodowane zastosowaniem dawki subterapeutycznej i niewłaściwym zastosowaniem monoterapii w leczeniu zakażenia HIV. Należy zaproponować poradnictwo z zakresu HIV oraz wykonanie badań na obecność HIV wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny oraz okresowo w trakcie leczenia.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Istnieją ograniczone dane na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet w okresie ciąży leczonych lamiwudyną. Należy stosować zalecane standardowe procedury dotyczące szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt.

Pacjentów należy poinformować, że nie dowiedziono, aby leczenie lamiwudyną zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby; dlatego nadal należy stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające przenoszeniu zakażenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produktu leczniczego Zeffix nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Sacharoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Pacjentów z cukrzycą należy poinformować, że każda dawka roztworu doustnego (100 mg = 20 ml) zawiera 4 mg sacharozy.

Propylu parahydroksybenzoesan i metylu parahydroksybenzoesan

Roztwór doustny zawiera propylu i metylu parahydroksybenzoesan. Te składniki mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 58,8 mg sodu na 20 ml, co odpowiada 2,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych lamiwudyny jest niewielkie z powodu ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania się z białkami osocza oraz prawie całkowitego wydalania przez nerki lamiwudyny w niezmienionej postaci.

Lamiwudyna jest w większości wydalana poprzez układ aktywnego transportu kationów organicznych. Możliwość interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami, należy brać pod uwagę szczególnie w przypadku leków, które są również głównie wydalane poprzez aktywny transport kationów organicznych np. trimetoprimu. Inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane jedynie częściowo w tym mechanizmie i dlatego nie wykazują interakcji z lamiwudyną.

Nie wydaje się, aby substancje wydalone głównie w wyniku transportu anionów organicznych, bądź w wyniku przesączania kłębuszkowego stanowiły ryzyko wystąpienia istotnych interakcji z lamiwudyną.

Podawanie trimetoprimu i sulfametoksazolu w dawce 160 mg/800 mg powoduje zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy o około 40 %. Lamiwudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę trimetoprimu i sulfametoksazolu. Jednak dopóki u pacjenta nie wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek, dopóty nie jest konieczne dostosowanie dawkowania lamiwudyny.

Obserwowano umiarkowane (28%) zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) zydowudyny w przypadku jednoczesnego jej podawania z lamiwudyną, jednakże ogólna ekspozycja (AUC) nie była istotnie zwiększona. Zydowudyna nie wykazywała wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Lamiwudyna nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z α -interferonem gdy oba leki są stosowane jednocześnie. Nie obserwowano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji u pacjentów przyjmujących lamiwudynę jednocześnie ze zwykle stosowanymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną A). Jednakże formalne badania dotyczące interakcji nie były przeprowadzane.

Emtrycytabina

Ze względu na podobieństwo, produktu leczniczego Zeffix nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu leczniczego Zeffix nie należy stosować z innymi lekami zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Kladrybina

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sorbitol

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg (dawka dobową stosowaną u dorosłych z zakażeniem HIV) lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać

jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktu Zeffix z lekami zawierającymi sorbitol lub inne poliole o działaniu osmotycznym lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Należy rozważyć częstsze określanie miana HBV, jeśli nie można uniknąć długotrwałego skojarzonego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania lamiwudyny na zwierzętach wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Na podstawie dostępnych danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży u ludzi (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) opisujących ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norodka. Mniej niż 1% tych kobiet była leczona z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B, podczas gdy większość była leczona z powodu zakażenia HIV z zastosowaniem większych dawek i jednoczesnym podawaniem innych leków. Zeffix może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

U pacjentek leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Karmienie piersią

Na podstawie obserwacji ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią osesków matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (mniej niż 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych, gdy karmione piersią niemowlęta osiągają 24 tydzień życia. Całkowita ilość lamiwudyny połknięta przez karmione piersią niemowlę jest bardzo mała i dlatego może prowadzić do ekspozycji wywołującej suboptymalne działanie przeciwwirusowe. WZW B u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią jeżeli u noworodka zostało zastosowane właściwe postępowanie przeciw WZW B przy urodzeniu, a nie ma dowodów na to, że małe stężenia lamiwudyny w mleku kobiecym wywołują działania niepożądane u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią może być rozważane u kobiet zdolnych do karmienia, leczonych lamiwudyną z powodu zakażenia HBV, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka, oraz korzyści z leczenia dla kobiety. W przypadku przeniesienia zakażenia HBV, pomimo zastosowanych odpowiednich środków zapobiegawczych, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią, aby zmniejszyć ryzyko powstawania u dziecka mutantów opornych na lamiwudynę.

Płodność

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia lamiwudyną obserwowano zmęczenie i złe samopoczucie. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lamiwudyny podejmując decyzję dotyczącą zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Występowanie działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności AlAT i CK, patrz poniżej) było podobne w grupie placebo i u pacjentów leczonych lamiwudyną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfortu i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Kryteria częstości są przypisane jedynie do tych działań niepożądanych, które uznano za co najmniej prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kryteria częstości przypisane poniżej do działań niepożądanych oparte są głównie na doświadczeniu z badań klinicznych, w których uczestniczyło 1171 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nie znana	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT (patrz punkt 4.4)
Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności AlAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgony (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Zwiększenie aktywności CK
Często	Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe*
Nieznana	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

*W badaniach III fazy częstość obserwowana w grupie otrzymującej lamiwudynę była nie większa niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących dzieci w wieku od 2 do 17 lat nie zidentyfikowano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu do dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zakażeniem HIV stwierdzono przypadki zapalenia trzustki i obwodowej neuropatii (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lamiwudyną i grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że nie badano jeszcze tej metody leczenia przedawkowania lamiwudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; Kod ATC: J05AF05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest lekiem przeciwwirusowym, który jest aktywny wobec wirusa zapalenia wątroby typu B, zarówno w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych, jak i u doświadczalnie zakażonych zwierząt.

Lamiwudyna jest metabolizowana, zarówno przez zakażone wirusem, jak i niezakażone komórki, do trójfosforanu (TP), który jest aktywną pochodną związku macierzystego. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny w hepatocytach wynosi 17-19 godz. *in vitro*. Trójfosforan lamiwudyny działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV.

Dalsze tworzenie się wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania.

Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem α i β polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

W ocenie potencjalnego wpływu na strukturę mitochondriów, zawartość i funkcje DNA, lamiwudyna nie wykazuje istotnego działania toksycznego. W bardzo małym stopniu lamiwudyna powoduje zmniejszenie zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest na stałe włączana do mitochondrialnego DNA i nie działa jako inhibitor γ -polimerazy mitochondrialnego DNA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenia u pacjentów z HBeAg dodatnim i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenie lamiwudyną istotnie hamowało replikację HBV DNA [u 34-57% pacjentów stwierdzano wartości poniżej progu wykrywalności

(metoda hybrydyzacji w roztworze Abbot Genostics LLOD <1,6pg/ml)], normalizowało aktywność AlAT (u 40-72% pacjentów), wywoływało serokonwersję HBeAg (zanik HBeAg i utratę HBV DNA (oznaczane konwencjonalną metodą) z obecnością HBeAb u 16-18% pacjentów), poprawiało histologię (u 38-52% pacjentów stwierdzano obniżenie ≥ 2 punkty w skali Knodell Histology Activity Index [HAI]), zmniejszało postęp w kierunku włóknienia (u 3-17% pacjentów) i postęp w kierunku marskości.

Pacjenci, u których w kontrolowanych badaniach klinicznych po roku leczenia nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBeAg, byli następnie leczeni przez dwa lata lamiwudyną co prowadziło do dalszej poprawy w zakresie włóknienia przeszłowego. U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV 41/82 (50%) pacjentów uzyskało poprawę zmian zapalnych w wątrobie i 40/56 (71%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV uzyskało poprawę. Poprawę w zakresie włóknienia przeszłowego uzyskano u 19/30 (63%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa i u 22/44 (50%) z mutacją YMDD wirusa HBV. Pogorszenie w zakresie zmian zapalnych w wątrobie w porównaniu do okresu przed leczeniem nastąpiło u 13% (11/82) pacjentów z mutacją YMDD wirusa i u pięciu procent 3/56 pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV. Postęp w kierunku marskości wątroby wystąpił u 4/68 (6%) pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV podczas gdy u żadnego pacjenta bez mutacji YMDD wirusa HBV nie obserwowano postępu choroby w kierunku marskości.

Przedłużone leczenie w badaniu przeprowadzonym w Azji (NUCB3018), częstość serokonwersji w układzie HBeAg i częstość normalizacji aktywności AlAT pod koniec 5-letniego okresu leczenia wyniosła odpowiednio 48% (28/58) i 47% (15/32). Wzrost serokonwersji HBeAg występował u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT; U 77% (20/26) pacjentów z początkową aktywnością AlAT > 2 x górna granica normy stwierdzono serokonwersję. Pod koniec 5 lat obserwacji u wszystkich pacjentów wartości HBV DNA były poniżej progu wykrywalności lub niższe niż przed leczeniem. Dalsze wyniki z badania nad mutacją YMDD są zamieszczone w Tabeli 2.

Tabela 2: (Badanie azjatyckie) NUCB3018: skuteczność pod koniec 5 roku w w aspekcie obecności mutacji YMDD

Status mutacji YMDD	Pacjenci, % (n.)	
	YMDD	Brak YMDD
<u>Serokonwersja HBeAg</u>		
<u>Wszyscy pacjenci</u>	38 (15/40)	72 (13/18)
<u>Pacjenci z początkowym AIAT $\leq 1 \times \text{GGN}^2$</u>	9 (1/11)	33 (2/6)
<u>Pacjenci z początkowym AIAT $> 2 \times \text{GGN}$</u>	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Niewykrywalne miano HBV DNA</u>		
<u>Początkowe³</u>	5 (2/40)	6 (1/18)
<u>Tydzień 260⁴</u>		
<u>Ujemne</u>	8 (2/25)	0
<u>Dodatnie < początkowe</u>	92 (23/25)	100 (4/4)
<u>Dodatnie > początkowe</u>	0	0
<u>Normalizacja AIAT</u>		
<u>Początkowe</u>		
<u>Norma</u>	28 (11/40)	33 (6/18)
<u>Powyżej normy</u>	73 (29/40)	67 (12/18)
<u>Tydzień 260</u>		
<u>Norma</u>	46 (13/28)	50 (2/4)
<u>Powyżej normy < początkowe</u>	21 (6/28)	0
<u>Powyżej normy > początkowe</u>	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Pacjenci określani jako mający mutanta YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone $\geq 5\%$ mutantów YMDD wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji.

2. Powyżej górnej granicy normy

3. Metodą hybrydyzacji firmy Abbott Genostics (LLOD $< 1,6 \text{ pg/ml}$)

4. Metoda Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dane porównawcze dotyczące mutacji YMDD były także dostępne dla oceny histologicznej, ale tylko do trzech lat. U pacjentów z mutacją YMDD 18/39 (46%) pacjentów uzyskało poprawę zmian martwiczo-zapalnych i 9/39 (23%) pogorszenie.

Wśród pacjentów bez mutacji YMDD, 20/27 (74%) uzyskało poprawę zmian martwiczo-zapalnych, a u 2/27 (7%) wystąpiło pogorszenie.

Po uzyskaniu serokonwersji HBeAg, odpowiedź serologiczna i remisja kliniczna były ogólnie trwałe po zaprzestaniu podawania lamiwudyny. Jednakże nawrót może nastąpić po uzyskanej serokonwersji HBeAg. W długoterminowym badaniu „follow-up” pacjentów z uprzednią serokonwersją, u których zaprzestano podawania lamiwudyny, późny nawrót wirologiczny wystąpił u 39% badanych. Dlatego też po serokonwersji HBeAg pacjenci powinni być okresowo kontrolowani, aby określić czy serokonwersja i odpowiedź kliniczna utrzymuje się. U pacjentów, którzy nie utrzymują trwałej odpowiedzi serologicznej, należy rozważyć konieczność ponownego leczenia zarówno lamiwudyną lub innym przeciwwirusowym lekiem dla uzyskania klinicznej kontroli wirusa HBV.

U pacjentów obserwowanych do 16 tygodni po zakończeniu rocznego leczenia, zwiększenie aktywności AIAT po leczeniu było obserwowane częściej u pacjentów, którzy otrzymywali

lamiwudynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Porównanie zwiększenia aktywności ALAT między 52 a 68 tygodniem u pacjentów, u których zaprzestano podawania lamiwudyny w 52 tygodniu i pacjentom otrzymującym placebo w okresie leczenia w tym samym badaniu przedstawia tabela 3.

Odsetek pacjentów, którzy mieli wzrost aktywności ALAT w połączeniu ze wzrostem bilirubiny po zakończonym leczeniu był niski i podobny w obu grupach otrzymujących zarówno placebo jak i lamiwudynę.

Tabela 3: Zwiększenie aktywności ALAT po leczeniu w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych

Wartości nieprawidłowe	Pacjenci ze zwiększoną aktywnością ALAT / Pacjenci pod obserwacją*	
	Lamiwudyna	Placebo
ALAT ≥ 2 x wartości początkowe	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT ≥ 3 x wartości początkowe [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT ≥ 2 x wartości początkowe i bezwzględne ALAT >500 j.m./l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT ≥ 2 x wartości początkowe; i bilirubina >2 x GGN i ≥ 2 x wartości początkowe	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Każdy pacjent może występować w jednej lub więcej kategoriach.

[†]Porównanie do 3 stopnia toksyczności zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami WHO

GGN = Górna granica normy.

Doświadczenia u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB

Wstępne dane wskazują, że skuteczność lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB jest podobna do grupy pacjentów z HBeAg dodatnim gdzie 71% uzyskało zmniejszenie HBV DNA poniżej progu wykrywalności, 67% powrót do normy aktywności ALAT i 38% poprawę w skali Knodell HAI po roku leczenia. Gdy lamiwudyna została odstawiona, u większości pacjentów (70%) wystąpił nawrót replikacji wirusa. Dane są dostępne z przedłużonego badania u pacjentów z HBeAg ujemnych (NUCB3017) leczonych lamiwudyną. Po dwóch latach leczenia w tym badaniu, powrót do normy aktywności ALAT i HBV DNA poniżej progu wykrywalności uzyskano odpowiednio u 30/69 (43%) i 32/68 (47%) pacjentów i poprawę zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell HAI u 18/49 (37%). U pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV, 14/22 (64%) pacjentów uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 1/22 (5%) pogorszenie w porównaniu z okresem przed leczeniem. U pacjentów z obecnym mutantem wirusa 4/26 (15%) uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 8/26 (31%) pogorszenie w porównaniu do okresu przed leczeniem. Nie obserwowano postępu choroby w kierunku marskości.

Częstość pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV i jego wpływ na odpowiedź na leczenie

Monoterapia lamiwudyną powoduje powstawanie mutacji YMDD wirusa HBV u około 24% pacjentów po roku leczenia, wzrastając do 67% po 4 latach leczenia.

Rozwój mutacji YMDD wirusa HBV jest związany ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie u niektórych pacjentów, potwierdzaną wzrostem miana HBV DNA i aktywności ALAT w stosunku do wcześniejszego okresu leczenia, progresją symptomów i objawów choroby zapalenia wątroby i (lub) pogorszeniem zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Biorąc pod uwagę ryzyko pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV, utrzymywanie stosowania lamiwudyny w monoterapii nie jest odpowiednie u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA w surowicy w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z p.z.w. B i mutantem YMDD wirusa HBV i z wyrównaną chorobą wątroby (NUC20904), że zmniejszoną wirusologiczną i biochemiczną odpowiedzią na leczenie lamiwudyną (n=95), dołączenie adefowiru dipiwoksylu 10 mg raz dziennie do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało średnie obniżenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml w porównaniu do średniego wzrostu o 0,3 log₁₀ kopii/ml u tych pacjentów, którzy

otrzymywali samą lamiwudynę. Normalizacja aktywności ALAT wystąpiła u 31% (14/45) pacjentów otrzymujących połączone leczenie w porównaniu do otrzymujących samą lamiwudynę 6% (3/47). Zahamowanie replikacji wirusa było zachowane (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a pacjenci wykazywali dalszą poprawę odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.

W badaniu retrospektywnym w celu oceny czynników związanych z przełomem w zakresie HBV DNA, 159 pacjentów z Azji, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczono lamiwudyną i obserwowano przeciętnie przez okres prawie 30 miesięcy. Pacjenci ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 200 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną mieli 60% ryzyko rozwinienia mutacji YMDD w porównaniu z 8% pacjentów z HBV DNA poniżej 200 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną. Ryzyko rozwinienia mutacji YMDD u pacjentów ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 1000 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną wynosiło 63% w porównaniu z 13% pacjentów z HBV DNA poniżej 1000 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną (NUCB3009 i NUCB3018).

Doświadczenia u pacjentów z nie wyrównaną chorobą wątroby

Prowadzenie badań kontrolowanych placebo u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby uważane jest za niewłaściwe i badania nie zostały przeprowadzone. W badaniach niekontrolowanych, w których lamiwudyna była podawana przed i w trakcie transplantacji wątroby wykazano skuteczną supresję HBV DNA i normalizację aktywności ALAT. Gdy leczenie lamiwudyną było kontynuowane po transplantacji, stwierdzano zmniejszenie odrzutów przeszczepów spowodowane HBV, zwiększoną utratę antygenu HBsAg i częstość jednorocznego przeżycia na poziomie 76-100%.

Jak przewidywano w wyniku jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego częstość mutantów YMDD wirusa HBV po 52 tygodniach leczenia była w grupie pacjentów po transplantacji wątroby większa (36% - 64%) w porównaniu z populacją pacjentów z CHB i z prawidłową czynnością układu immunologicznego (14% - 32%).

Czterdziestu pacjentów (HBeAg z ujemnym wynikiem HBeAg lub z dodatnim wynikiem HBeAg) zarówno z niewyrównaną chorobą wątroby jak i nawrotem replikacji wirusa HBV po transplantacji wątroby i także obecnym mutantem YMDD zostało włączonych do ramienia otwartego badania NUC20904. Dodanie 10 mg adefowiru dipiwoksylu raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało przeciętnie zmniejszenie HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml. Obserwowano także poprawę czynności wątroby po roku leczenia. Ten stopień zahamowania replikacji wirusa był zachowany (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104 tygodnia, a u większości pacjentów wystąpiła poprawa wskaźników czynności wątroby oraz w dalszym ciągu uzyskiwano u nich korzyści kliniczne.

Doświadczenia u pacjentów z CHB i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby

Lamiwudyna była podawana (średnio przez okres 32 miesięcy) pacjentom z wyrównanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 651 pacjentów i histologicznie potwierdzonym włóknieniem lub marskością wątroby znacząco redukując częstość ogólnego postępu choroby (34/436, 7,8% dla lamiwudyny w porównaniu do 38/215, 17,7% dla grupy placebo, p = 0,001) demonstrowaną przez znaczącą redukcję odsetka pacjentów mających wzrost wskaźnika Child-Pugh (15/436, 3,4% w porównaniu do 19/215, 8,8% p = 0,023) lub rozwój raka wątrobowo-komórkowego (17/436, 3,9% w porównaniu do 16/215, 7,4% p = 0,047). Częstość ogólnego postępu choroby wątroby w grupie lamiwudyny była wyższa wśród pacjentów z wykrywalną mutacją YMDD wirusa HBV (23/209, 11%) w porównaniu do tych bez wykrywalnych mutacji w YMDD wirusa HBV (11/221, 5%). Jednakże postęp choroby u pacjentów z mutacją YMDD w grupie lamiwudyny był niższy niż progresja choroby w grupie placebo (odpowiednio 23/209, 11% w porównaniu do 38/214, 18%). Serokonwersja w układzie HBeAg wystąpiła u 47% (118/252) pacjentów leczonych lamiwudyną oraz 93% (320/345) otrzymujących lamiwudynę miało ujemny HBV DNA (metoda oznaczania VERSANT bDNA próg oznaczalności <0,7 MEq/ml) podczas badania.

Doświadczenia u dzieci i młodzieży

Lamiwudyna była podawana dzieciom i młodzieży z wyrównanym CHB w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 286 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Populacja pacjentów obejmowała głównie dzieci z minimalnym zapaleniem wątroby typu B. Dawkę 3 mg/kg mc. raz na dobę (do dawki maksymalnej 100 mg na dobę) podawano dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, a dawkę 100 mg na dobę podawano młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Ta dawka powinna być dodatkowo sprecyzowana. Różnice w częstości serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i utrata HBV DNA z pojawieniem się HBeAb) między grupą placebo i grupą otrzymującą lamiwudynę nie były istotne statystycznie w tej populacji pacjentów (częstość po roku wynosiła 13 % (12/95) dla grupy placebo w porównaniu do 22 % (42/191) dla lamiwudyny; $p = 0,057$). Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV była podobna do tej obserwowanej u dorosłych i wynosiła od 19% w 52 tygodniu do 45% u pacjentów leczonych ciągle przez 24 miesiące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i jej biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi od 80 do 85%. Po podaniu doustnym średni czas T_{max} do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy C_{max} wynosi ok. 1 godz. W zakresie dawek terapeutycznych tj. 100 mg raz na dobę C_{max} wynosi 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, a stężenie minimalne 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Podawanie lamiwudyny jednocześnie z przyjmowanym posiłkiem powodowało wydłużenie T_{max} i zmniejszenie C_{max} (do 47%). Jednakże nie wpływało to na stopień wchłaniania (określony na podstawie AUC) lamiwudyny i dlatego też lamiwudyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Z badań nad podawaniem produktu dożylnie wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Ograniczone dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia lamiwudyny w surowicy w 2-4 godz. po podaniu doustnym wynosił około 0,12.

Metabolizm

Lamiwudyna wydalana jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe, co spowodowane jest jej niewielkim (5-10%) metabolizmem w wątrobie i nieznacznym wiązaniem się z białkami osocza.

Wydalanie

Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,3 l/h/kg mc. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70% wydalonej lamiwudyny.

Szczególne grupy pacjentów

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów z klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/min}$ (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega zmianie w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Nieliczne badania przeprowadzone u pacjentów poddanych transplantacji wątroby wykazują, że zaburzenia

czynności wątroby nie wpływają istotnie na farmakokinetykę lamiwudyny, jeżeli nie towarzyszy jej zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku profil farmakokinetyczny lamiwudyny sugeruje, że normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie bardzo dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej istotnej toksyczności narządowej. Po zastosowaniu największych dawek obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności nerek i wątroby i sporadyczne przypadki zmniejszenia masy wątroby. Obserwowano także zmniejszenie liczby erytrocytów i neutrofilów, co najprawdopodobniej ma znaczenie kliniczne. W przeprowadzonych badaniach klinicznych tego typu zmiany występowały z małą częstotliwością.

Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w przeprowadzonych testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydowe wykazywała działanie w cytogenetycznych badaniach *in vitro* i w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach *in vivo* lamiwudyna w dawkach, które dawały stężenie w osoczu krwi około 60-70 razy większe, niż przewidywane stężenia kliniczne nie wykazywała działania genotoksycznego. Ponieważ działania mutagennego lamiwudyny *in vitro* nie można było potwierdzić w badaniach *in vivo*, można przyjąć, że lamiwudyna nie stanowi ryzyka genotoksycznego dla pacjentów poddawanych leczeniu.

Badania rozrodczości przeprowadzone u zwierząt nie wykazały teratogenności i nie wykazały wpływu na płodność samców i samic. Lamiwudyna powoduje śmiertelność zarodków podawana ciężarnym samicom królików, u których narażenie ogólnoustrojowe jest porównywalne do tych osiągniętych u człowieka, ale nie u szczurów nawet przy bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości przeprowadzane u szczurów i myszy nie wykazały rakotwórczego działania lamiwudyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza (20% w/v)
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Kwas cytrynowy (bezwodny)
Glikol propylenowy (E1520)
Sodu cytrynian
Sztuczny aromat truskawkowy
Sztuczny aromat bananowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysta, biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera także polietylenowy łącznik do połączenia z butelką oraz aplikator, o pojemności 10 ml, do podania doustnego, składający się z polipropylenowego cylindra z podziałką mililitrową i z polietylenowego tłoka. Aplikator do podania doustnego dołączono w celu dokładnego odmierzenia przepisanej dawki roztworu doustnego.

Opakowanie zawierające 240 ml roztworu doustnego lamiwudyny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

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

Roztwór doustny:

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TABLETKI – PUDEŁKO TEKSTUROWE: pudełko 28 tabletek, pudełko 84 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zeffix 100 mg tabletki powlekane
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/001 28 tabletek
EU/1/99/114/002 84 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zeffix 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

pudełko 28 tabletek, pudełko 84 tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeffix 100 mg tabletki
lamiwudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE: ROZTWÓR DOUSTNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zeffix 5 mg/ml roztwór doustny
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: cukier (sacharoza), sól, glikol propylenowy (E1520), środki konserwujące: parahydroksybenzoesan metylu (E218) i parahydroksybenzoesan propylu (E216).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każda butelka zawiera 240 ml roztworu doustnego
Opakowanie zawiera aplikator doustny.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Wyrzucić roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

zeffix 5 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE: ROZTWÓR DOUSTNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zeffix 5 mg/ml roztwór doustny
lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: cukier (sacharoza), sól, glikol propylenowy (E1520), środki konserwujące: parahydroksybenzoesan metylu (E218) i parahydroksybenzoesan propylu (E216).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każda butelka zawiera 240 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Wyrzucić roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zeffix 100 mg tabletki powlekane lamiwudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Zeffix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeffix
3. Jak stosować Zeffix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zeffix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Zeffix i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Zeffix jest lamiwudyna.

Zeffix jest stosowany w leczeniu długotrwałego (przewlekłego) wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.

Zeffix jest lekiem przeciwwirusowym hamującym rozwój wirusa zapalenia wątroby typu B i należy do grupy leków zwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)*.

Wirus zapalenia wątroby typu B jest wirusem wywołującym długotrwałe (przewlekłe) zakażenie i może powodować uszkodzenie wątroby. Zeffix może być stosowany u pacjentów z uszkodzoną wątrobą z zachowaniem jej normalnej czynności (wyrównana choroba wątroby) i w skojarzeniu z innymi lekami u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, która nie funkcjonuje prawidłowo (niewyrównana choroba wątroby).

Leczenie lekiem Zeffix może zmniejszyć liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie. Może to doprowadzić do zmniejszenia uszkodzenia wątroby i poprawy jej czynności. Nie każdy reaguje na leczenie lekiem Zeffix w ten sam sposób. Lekarz będzie monitorował skuteczność leczenia i regularnie zlecał badania krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeffix

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny, lekarz prowadzący powinien zaproponować pacjentowi poradę oraz wykonanie badań na obecność HIV. Jeśli pacjent jest zakażony HIV lub zakazi się HIV, patrz punkt 3.

Kiedy nie stosować leku Zeffix

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci stosujący Zeffix lub podobne leki są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **inne choroby wątroby**, takie jak zapalenie wątroby typu C,
 - jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet).
- ➔ **Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. Więcej informacji dotyczących tego zagrożenia, **patrz punkt 4**.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza, ponieważ istnieje ryzyko nasilenia zapalenia wątroby. Po przerwaniu przyjmowania leku Zeffix lekarz będzie kontrolował pacjenta co najmniej przez 4 miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów, to znaczy będą pobierane próbki krwi w celu wykrycia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby. Więcej informacji dotyczących stosowania leku Zeffix, patrz punkt 3.

Ochrona innych ludzi

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł iniekcyjnych). Stosowanie leku Zeffix nie zapobiega przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B na inne osoby. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B:

- **należy używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Lek Zeffix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym o lekach pochodzenia roślinnego oraz o innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Zeffix, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Zeffix:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktitol lub maltitol), jeśli są stosowane długotrwale,
 - inne leki zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** (czasami nazywanym wirusem AIDS),
 - emtrycytabina stosowana w leczeniu **zakażenia HIV** lub **wirusem zapalenia wątroby typu B**,
 - kladrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.
- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

- ➔ **Powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w celu omówienia korzyści i zagrożeń, wynikających ze stosowania leku Zeffix podczas ciąży.

Nie należy przerywać leczenia lekiem Zeffix bez porady lekarza.

Karmienie piersią

Lek Zeffix może przenikać do mleka. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią:

➔ **Powinna poradzić się lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem stosowania leku Zeffix.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zeffix może wywoływać uczucie zmęczenia, które może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

➔ Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewny, że lek nie wywołuje u niego takiego działania.

Zeffix zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Zeffix

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Zeffix pomaga opanować wirusowe zapalenie wątroby typu B. Należy przyjmować go codziennie, aby kontrolować zakażenie i zatrzymać postęp choroby.

➔ **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Jaką dawkę leku stosować

Zwykle stosowana dawka leku Zeffix to jedna tabletkę (100 mg lamiwudyny) raz na dobę.

Lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Zeffix w przypadku problemów z nerkami. Lek Zeffix jest dostępny w postaci roztworu doustnego dla pacjentów, u których konieczne jest stosowanie dawki mniejszej od zwykle stosowanej lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Pacjenci zakażeni HIV lub pacjenci, którzy mogą zakażać się HIV

Jeśli w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny pacjent jest zakażony HIV bądź zakazi się HIV i to zakażenie nie jest leczone, HIV może rozwinąć oporność na niektóre leki przeciwretrowirusowe, przez co leczenie zakażenia HIV będzie trudniejsze. Lamiwudynę można stosować również w leczeniu zakażenia HIV. Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest zakażony HIV. Lekarz może zalecić pacjentowi inny lek zawierający większą dawkę lamiwudyny (zazwyczaj 150 mg lamiwudyny dwa razy na dobę), ponieważ dawka 100 mg lamiwudyny jest niewystarczająca w leczeniu zakażenia HIV. Jeśli pacjent planuje zmianę leczenia zakażenia HIV, powinien wcześniej omówić tę zmianę z lekarzem.

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Zeffix można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zeffix

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej dawki leku Zeffix, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem pomocy doraźnej w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Zeffix.

Pominięcie zastosowania leku Zeffix

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a dalej kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku Zeffix

Nie wolno przerywać stosowania leku Zeffix bez konsultacji z lekarzem. Istnieje ryzyko nasilenia zapalenia wątroby (*patrz punkt 2*). Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Zeffix, lekarz będzie kontrolował stan pacjenta przez co najmniej cztery miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów. To obejmuje pobieranie próbek krwi w celu wykrycia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działaniami niepożądanymi, które często zgłaszano w badaniach klinicznych leku Zeffix, były: zmęczenie, zakażenia układu oddechowego, dyskomfort w gardle, bóle głowy, uczucie dyskomfortu i bóle żołądka, nudności, wymioty i biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i enzymów wytwarzanych w mięśniach (*patrz niżej*).

Reakcje alergiczne

Występują rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów). Objawy obejmują:

- obrzęk powiek, twarzy i warg
- trudności w przełykaniu lub oddychaniu.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem** w przypadku wystąpienia tych objawów.
Przerwać stosowanie leku Zeffix.

Działania niepożądane, które mogą być wywoływane przez Zeffix

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** pacjentów), które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami, co może wskazywać na stan zapalny lub uszkodzenie wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **mniej niż 1 na 10** pacjentów):

- kurcze mięśni i bóle mięśni
- wysypka skórna lub pokrzywka gdziekolwiek na ciele

Częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- Zwiększenie aktywności enzymu wytwarzanego w mięśniach (kinaza kreatynowa), co może wskazywać na uszkodzenie tkanki mięśniowej.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć **mniej niż 1 na 10 000** pacjentów):

- Kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane pojawiały się u bardzo małej liczby osób, ale dokładna częstość ich występowania nie jest znana:

- rozpad tkanki mięśniowej
- nasilenie choroby wątroby po zaprzestaniu stosowania leku Zeffix lub podczas leczenia, jeżeli wirus zapalenia wątroby typu B stał się oporny na Zeffix. U niektórych pacjentów może to zakończyć się śmiercią.

Objawy niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane

- ➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**, także o wszelkich możliwych objawach niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zeffix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zeffix

Substancją czynną leku jest lamiwudyna. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

Pozostałe składniki to:

celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol 400, polisorbat 80, syntetyczne tlenki żelaza żółty i czerwony.

Jak wygląda lek Zeffix i co zawiera opakowanie

Zeffix, tabletki powlekane jest dostarczany w gwarantujących nienaruszenie opakowaniach, zawierających 28 lub 84 tabletki w blistrach. Tabletki są barwy łososiowej, kształtu kapsułki, dwuwypukłe, z wyciśniętym napisem „GX CG5” po jednej stronie.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w Polsce.

Wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zeffix 5 mg/ml roztwór doustny lamiwudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Zeffix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeffix
3. Jak stosować Zeffix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zeffix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Zeffix i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Zeffix jest lamiwudyna.

Zeffix jest stosowany w leczeniu długotrwałego (przewlekłego) wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.

Zeffix jest lekiem przeciwwirusowym hamującym rozwój wirusa zapalenia wątroby typu B i należy do grupy leków zwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors NRTIs)*.

Wirus zapalenia wątroby typu B jest wirusem wywołującym długotrwałe (przewlekłe) zakażenie i może powodować uszkodzenie wątroby. Zeffix może być stosowany u pacjentów z uszkodzoną wątrobą z zachowaniem jej normalnej czynności (wyrównana choroba wątroby) i w skojarzeniu z innymi lekami u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, która nie funkcjonuje prawidłowo (niewyrównana choroba wątroby).

Leczenie lekiem Zeffix może zmniejszyć liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie. Może to doprowadzić do zmniejszenia uszkodzenia wątroby i poprawy jej czynności. Nie każdy reaguje na leczenie lekiem Zeffix w ten sam sposób. Lekarz będzie monitorować skuteczność leczenia i regularnie zlecał badania krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeffix

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny, lekarz prowadzący powinien zaproponować pacjentowi poradę oraz wykonanie badań na obecność HIV. Jeśli pacjent jest zakażony HIV lub zakazi się HIV, patrz punkt 3.

Kiedy nie stosować leku Zeffix

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci stosujący Zeffix lub podobne leki są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **inne choroby wątroby**, takie jak zapalenie wątroby typu C,
 - jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet).
- ➔ **Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. Więcej informacji dotyczących tego zagrożenia **patrz punkt 4.**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia zapalenia wątroby. Po przerwaniu przyjmowania leku Zeffix lekarz będzie kontrolował pacjenta co najmniej przez 4 miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów, to znaczy będą pobierane próbki krwi w celu wykrycia nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby. Więcej informacji dotyczących stosowania leku Zeffix, patrz punkt 3.

Ochrona innych ludzi

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł iniekcyjnych). Stosowanie leku Zeffix nie zapobiega przeniesieniu wirusowego zapalenia wątroby typu B na inne osoby. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B:

- **należy używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Lek Zeffix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym o lekach pochodzenia roślinnego oraz o innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Zeffix, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Zeffix:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktitol lub maltitol), jeśli są stosowane długotrwale,
 - inne leki zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** (czasami nazywanym wirusem AIDS),
 - emtrycytabina stosowana w leczeniu **zakażenia HIV** lub **wirusem zapalenia wątroby typu B**,
 - kladrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.
- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

- ➔ **Powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w celu omówienia korzyści i zagrożeń, wynikających ze stosowania leku Zeffix podczas ciąży.

Nie należy przerywać leczenia lekiem Zeffix bez porady lekarza.

Karmienie piersią

Lek Zeffix może przenikać do mleka. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią:

➔ **Powinna poradzić się lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem stosowania leku Zeffix.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zeffix może wywoływać uczucie zmęczenia, które może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

➔ Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewny, że lek nie wywołuje u niego takiego działania.

Zeffix zawiera cukier, środki konserwujące, glikol propylenowy i sól

U pacjentów z cukrzycą należy wziąć pod uwagę, że każda dawka leku Zeffix (100 mg = 20 ml) zawiera 4 gramy sacharozy.

Zeffix zawiera sacharozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Zeffix. Sacharoza może być szkodliwa dla zębów.

Zeffix zawiera składniki konserwujące (*parahydroksybenzoesany*), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten lek zawiera 400 mg glikolu propylenowego w każdych 20 ml.

Ten lek zawiera 58,8 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdych 20 ml. Odpowiada to 2,9% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować Zeffix

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Zeffix pomaga opanować wirusowe zapalenie wątroby typu B. Należy przyjmować go codziennie, aby kontrolować zakażenie i zatrzymać postęp choroby.

➔ **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Jaką dawkę leku stosować

Zwykle stosowana dawka leku Zeffix to 20 ml (100 mg lamiwudyny) raz na dobę.

Lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku Zeffix w przypadku problemów z nerkami.

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Pacjenci zakażeni HIV lub pacjenci, którzy mogą zakazić się HIV

Jeśli w trakcie leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z zastosowaniem lamiwudyny pacjent jest zakażony HIV bądź zakazi się HIV i to zakażenie nie jest leczone, HIV może rozwinąć oporność na niektóre leki przeciwretrowirusowe, przez co leczenie zakażenia HIV będzie trudniejsze. Lamiwudynę można stosować również w leczeniu zakażenia HIV. Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest zakażony HIV. Lekarz może zalecić pacjentowi inny lek zawierający większą dawkę lamiwudyny (zazwyczaj 150 mg lamiwudyny dwa razy na dobę), ponieważ dawka 100 mg lamiwudyny jest niewystarczająca w leczeniu zakażenia HIV. Jeśli pacjent planuje zmianę leczenia zakażenia HIV, powinien wcześniej omówić tę zmianę z lekarzem.

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.**

Zeffix można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Sposób odmierzania i przyjmowania dawki – został przedstawiony w diagramie i instrukcji znajdującej się po punkcie 6 tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zeffix

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej dawki leku Zeffix, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem pomocy doraźnej w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Zeffix.

Pominięcie zastosowania leku Zeffix

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a dalej kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku Zeffix

Nie wolno przerywać stosowania leku Zeffix bez konsultacji z lekarzem. Istnieje ryzyko nasilenia zapalenia wątroby (*patrz punkt 2*). Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Zeffix, lekarz będzie kontrolował stan pacjenta przez co najmniej cztery miesiące w celu wykrycia jakichkolwiek problemów. To obejmuje pobieranie próbek krwi w celu wykrycia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, co może wskazywać na uszkodzenie wątroby.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działaniami niepożądanymi, które często zgłaszano w badaniach klinicznych leku Zeffix były: zmęczenie, zakażenia układu oddechowego, dyskomfort w gardle, bóle głowy, uczucie dyskomfortu i bóle żołądka, nudności, wymioty i biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i enzymów wytwarzanych w mięśniach (*patrz niżej*).

Reakcje alergiczne

Występują rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów). Objawy obejmują:

- obrzęk powiek, twarzy i warg
 - trudności w przełykaniu lub oddychaniu.
- ➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów. Przerwać stosowanie leku Zeffix.**

Działania niepożądane, które mogą być wywoływane przez Zeffix

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** pacjentów), które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami, co może wskazywać na stan zapalny lub uszkodzenie wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć **mniej niż 1 na 10** pacjentów):

- kurcze mięśni i bóle mięśni
- wysypka skórna lub pokrzywka gdziekolwiek na ciele

Częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- Zwiększenie aktywności enzymu wytwarzanego w mięśniach (kinaza kreatynowa), co może wskazywać na uszkodzenie tkanki mięśniowej.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć **mniej niż 1 na 10 000** pacjentów):

- Kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane pojawiały się u bardzo małej liczby osób, ale dokładna częstość ich występowania nie jest znana:

- rozpad tkanki mięśniowej
- nasilenie choroby wątroby po zaprzestaniu stosowania leku Zeffix lub podczas leczenia, jeżeli wirus zapalenia wątroby typu B stał się oporny na Zeffix. U niektórych pacjentów może to zakończyć się śmiercią.

Objawy niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**, także o wszelkich możliwych objawach niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zeffix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Zeffix po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Wyrzucić roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zeffix

Substancją czynną jest lamiwudyna. Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

Pozostałe składniki to:

sacharoza, parahydroksybenzoesan metylu (E218), parahydroksybenzoesan propylu (E216), kwas cytrynowy, glikol propylenowy (E1520), cytrynian sodu, sztuczny aromat truskawkowy, sztuczny aromat bananowy, woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Zeffix i co zawiera opakowanie

Zeffix, roztwór doustny jest dostarczany w pudełkach zawierających białą butelkę z polietylenu z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci. Roztwór jest przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego, o zapachu truskawkowo-bananowym. Butelka zawiera 240 ml roztworu lamiwudyny (5 mg/ml). Opakowanie zawiera aplikator z podziałką mililitrową do podania doustnego i łącznik do połączenia z butelką.

Wytwórca

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlandia

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (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

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

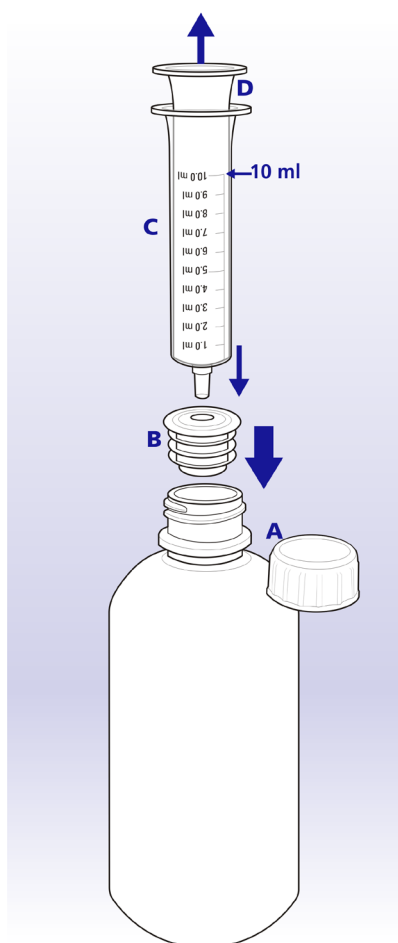
United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Sposób odmierzania i przyjmowania dawki



W celu dokładnego odmierzania dawki należy używać aplikatora do podania doustnego dołączonego do opakowania (patrz także punkt 3).

Pełny aplikator zawiera **10 ml roztworu**.

1. **Zdjąć plastikową folię z aplikatora/łącznika.**
2. **Zdjąć łącznik z aplikatora.**
3. **Odkręcić od butelki zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci (A) i zachować ją w bezpieczny sposób.**
4. **Trzymając butelkę, mocno wcisnąć plastikowy łącznik (B) do szyjki butelki, najgłębiej jak to możliwe.**
5. **Wcisnąć końcówkę aplikatora (C) do łącznika.**
6. Odwrócić butelkę do góry dnem.
7. **Wyciągać tłok aplikatora (D) aż do nabrania pierwszej porcji pełnej dawki.**
8. Odwrócić butelkę i wyciągnąć aplikator z łącznika.
9. **Włożyć końcówkę aplikatora do ust pod policzek. Powoli naciskać tłok aplikatora, umożliwiając przełknięcie leku. Gwałtowne wstrzyknięcie leku do gardła może spowodować zadławienie się.**
10. **Powtórzyć czynności 5-9 w ten sam sposób aż do pobrania pełnej dawki. Na przykład: Jeśli pełna dawka wynosi 20 ml, należy przyjąć dwa pełne aplikatory leku.**
11. **Po użyciu należy wyjąć aplikator z butelki i dokładnie umyć w czystej wodzie. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia przed następnym użyciem. Łącznik należy pozostawić w butelce.**
12. **Zakręcić dokładnie butelkę zakrętką.**

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.