

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeffix, 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka powlekana Zeffix zawiera 100 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Barwy łososiowej, powlekane, kształtu kapsułki, dwuwypukłe, z 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

Dawkowanie

Leczenie preparatem Zeffix powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dorośli: zalecaną dawką preparatu 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 preparatu Zeffix, 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 rozważyć zmianę leczenia, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia. U pacjentów ze zmutowanym wirusem YMDD należy rozważyć dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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 preparatu Zeffix u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym.

Klirens kreatyniny ml/min	Pierwsza dawka preparatu 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.

Sposób podawania

Zeffix można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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).

Skuteczność lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C nie została ustalona i zalecana jest ostrożność.

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.

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

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia: Przypadki samoistnego 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. 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 stwierdzane na podstawie zwiększenia aktywności AlAT i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, należy rozważyć dołączenie dodatkowego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia: Ostre nasilenie 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 niski i podobny w obu ramionach badania. Więcej informacji na temat częstości

występowania zwiększonej aktywności AlAT po zakończonym leczeniu znajduje się w tabeli 3, w punkcie 5.1. U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu, występowała pomiędzy 8 i 12 tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednakże obserwowano przypadki zgonów. W przypadku przerwania leczenia preparatem 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 zawsze, kiedy jest to klinicznie wskazane.

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. Monitorowane parametry laboratoryjne powinny obejmować (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 poziom 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 rozwinęły się objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu tym preparatem.

Współistniejące zakażenie wirusem HIV

Do leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV aktualnie otrzymujących lamiwudyną lub u których planuje się leczenie lamiwudyną albo leczenie skojarzone lamiwudyna-zydowudyna, powinna być utrzymana dawka lamiwudyny zalecana w przypadku zakażenia wirusem HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi). W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV nie wymagających leczenia przeciwretrowirusowego, istnieje ryzyko wystąpienia mutacji wirusa HIV podczas stosowania samej lamiwudyny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Brak jest dostępnych informacji na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet ciężarnych 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.

Kwasica mleczanowa i ciężka hepatomegalia (ciężkie powiększenie wątroby) ze stłuszczeniem

Występowanie kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia), niekiedy śmiertelnej, zwykle związanej z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, odnotowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Z uwagi na to, że Zeffix jest analogiem nukleozydów nie można wykluczyć tego ryzyka. Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, postępującej hepatomegalii, lub kwasicy metabolicznej/mleczanowej o nieznanej etiologii. Łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i bóle brzucha, mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. Ciężkie przypadki, niekiedy śmiertelne, były związane z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, stłuszczeniem wątroby, niewydolnością nerek i większym stężeniem

mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka. Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

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. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, 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.

Preparatu Zeffix nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

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 przez 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiele danych dotyczących kobiet ciężarnych (ponad 1000 opisanych przypadków narażenia) wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe. Zeffix może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie potrzebne.

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 130 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią osesków matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (około 0,06 do 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejsza 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

Brak dostępnych danych.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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.

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów narządowych i częstości występowania. Kryteria częstości dotyczą jedynie tych działań niepożądanych, w których istnieje przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowy 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 o doświadczenia 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 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

U pacjentów z zakażeniem wirusem 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.

W trakcie leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV kombinacją analogów nukleozydów stwierdzano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami śmiertelne, zazwyczaj związane z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Rzadko donoszono o występowaniu kwasicy mleczanowej u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B otrzymującym lamiwudynę.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie bardzo dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej toksyczności narządowej. Istnieją nieliczne doniesienia na temat skutków ostrego przedawkowania u ludzi. Nie było przypadków śmiertelnego przedawkowania, a pacjenci powracali do zdrowia. Nie rozpoznano żadnych charakterystycznych podmiotowych i przedmiotowych objawów przedawkowania lamiwudyny.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować 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.

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.

Doświadczenia kliniczne

Doświadczenia u pacjentów z HBeAg dodatnim i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby w kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenia 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</u> <u>AIAT $\leq 1 \times \text{GGN}^2$</u>	9 (1/11)	33 (2/6)
<u>Pacjenci z początkowym</u> <u>AIAT $> 2 \times \text{GGN}$</u>	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Nieoznaczalny poziom HBV DNA</u>		
<u>Wyjściowy³</u>	5 (2/40)	6 (1/18)
<u>Tydzień 260⁴</u>		
<u>Ujemny</u>	8 (2/25)	0
<u>Powyżej normy < wyjściowy</u>	92 (23/25)	100 (4/4)
<u>Powyżej normy > wyjściowy</u>	0	0
<u>Normalizacja AIAT</u>		
<u>Wyjściowe</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 < wyjściowe</u>	21 (6/28)	0
<u>Powyżej normy > wyjściowe</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 $0,7 \text{ Meq/ml}$)

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 IU/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. Nie zostało ustalone optymalne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV(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 10mg raz dziennie do podawanej lamiwudyny 100mg 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 $\mu\text{g/ml}$, 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 preparatu 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 osoczu wynosi 5 do 7 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.

Specjalne 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 $<50 \text{ ml/min}$ (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 $<50 \text{ ml/min}$ (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
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 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

Pudełka zawierają 28 lub 84 tabletek powlekanych w blistrach z podwójnej folii, pokrytych polichlorkiem winylu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 lipca 1999
Data ostatniego przedłużenia: 27 sierpnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna 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:

Sacharoza 20% (4 g/20 ml)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218) 1,5 mg/ml

Propylu parahydroksybenzoesan (E216) 0,18 mg/ml

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

Dawkowanie

Leczenie preparatem Zeffix powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dorośli: zalecaną dawką preparatu 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 preparatu Zeffix, 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 rozważyć zmianę leczenia jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24 tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia. U pacjentów ze zmutowanym wirusem YMDD należy rozważyć dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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 preparatu Zeffix u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym.

Klirens kreatyniny ml/min	Pierwsza dawka preparatu 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.

Sposób podawania

Zeffix można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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).

Skuteczność lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C nie została ustalona i zalecana jest ostrożność.

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.

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

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia: Przypadki samoistnego 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. 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 rozważyć dołączenie dodatkowego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia: Ostre nasilenie 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 niski i podobny w obu ramionach badania. Więcej informacji na temat częstości występowania zwiększonej aktywności AlAT po zakończonym leczeniu znajduje się w tabeli 3, w punkcie 5.1. U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu, występowała pomiędzy 8 i 12 tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednakże obserwowano przypadki zgonów. W przypadku przerwania leczenia preparatem 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 zawsze, kiedy jest to klinicznie wskazane.

Zaostrzenie u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby: U biorców narządów i pacjentów z niewyróbną 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 niewyróbną 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. Monitorowane parametry laboratoryjne powinny obejmować (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 poziom 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 rozwinęły się objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu tym preparatem.

Współistniejące zakażenie wirusem HIV

Do leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV aktualnie otrzymujących lamiwudynę lub u których planuje się leczenie lamiwudyną albo leczenie skojarzone lamiwudyna-zydowudyna, powinna być utrzymana dawka lamiwudyny zalecana w przypadku zakażenia wirusem HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi). W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV nie wymagających leczenia przeciwretrowirusowego, istnieje ryzyko wystąpienia mutacji wirusa HIV podczas stosowania samej lamiwudyny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Brak jest dostępnych informacji na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet ciężarnych 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.

Nietolerancja substancji pomocniczych

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji fruktozy, upośledzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niewydolnością sukrazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci z cukrzycą powinni być poinformowani, że każda dawka roztworu doustnego (100 mg = 20 ml) zawiera 4 mg sacharozy.

Roztwór doustny zawiera propylu i metylu parahydroksybenzoesan. Te składniki mogą u niektórych pacjentów powodować reakcje alergiczne. Te reakcje mogą być opóźnione.

Kwasica mleczanowa i ciężka hepatomegalia (ciężkie powiększenie wątroby) ze stłuszczeniem

Występowanie kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia), niekiedy śmiertelnej, zwykle związanej z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, odnotowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Z uwagi na to, że Zeffix jest analogiem nukleozydów nie można wykluczyć tego ryzyka. Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, postępującej hepatomegalii, lub kwasicy metabolicznej/mleczanowej o nieznanej etiologii. Łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty i bóle brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. Ciężkie przypadki, niekiedy śmiertelne, były związane z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby/stłuszczeniem wątroby, niewydolnością nerek i większym stężeniem mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka. Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

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. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, 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.

Preparatu Zeffix nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiele danych dotyczących kobiet ciężarnych (ponad 1000 opisanych przypadków narażenia) wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe. Zeffix może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie potrzebne.

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 130 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią osesków matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (około 0,06 do 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejsza 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

Brak dostępnych danych.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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.

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów narządowych i częstości występowania. Kryteria częstości dotyczą jedynie tych działań niepożądanych, w których istnieje przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowy 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 o doświadczenia 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 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

U pacjentów z zakażeniem wirusem 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.

W trakcie leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV kombinacją analogów nukleozydów stwierdzano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami śmiertelne, zazwyczaj związane z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Rzadko donoszono o występowaniu kwasicy mleczanowej u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B otrzymującym lamiwudynę.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie bardzo dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej toksyczności narządowej. Istnieją nieliczne doniesienia na temat skutków ostrego przedawkowania u ludzi. Nie było przypadków śmiertelnego przedawkowania, a pacjenci powracali do zdrowia. Nie rozpoznano żadnych charakterystycznych podmiotowych i przedmiotowych objawów przedawkowania lamiwudyny.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować 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.

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.

Doświadczenia kliniczne

Doświadczenia u pacjentów z HBeAg dodatnim i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby w kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenia 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>Nieoznaczalny poziom HBV DNA</u>		
<u>Wyjściowy³</u>	5 (2/40)	6 (1/18)
<u>Tydzień 260⁴</u>		
<u>Ujemny</u>	8 (2/25)	0
<u>Powyżej normy < wyjściowy</u>	92 (23/25)	100 (4/4)
<u>Powyżej normy > wyjściowy</u>	0	0
<u>Normalizacja AlAT</u>		
<u>Wyjściowe</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 < wyjściowe</u>	21 (6/28)	0
<u>Powyżej normy > wyjściowe</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

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 IU/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. Nie zostało ustalone optymalne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV (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 10mg raz dziennie do podawanej lamiwudyny 100mg przez 52 tygodnie powodowało średnie obniżenie HBV DNA o $4,6 \log_{10}$ kopii/ml w porównaniu do średniego wzrostu o $0,3 \log_{10}$ 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 10mg adefowiru dipiwoksylu raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało przeciętnie zmniejszenie HBV DNA o $4,6 \log_{10}$ 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 preparatu 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 osoczu wynosi 5 do 7 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci nie zmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70% wydalanej lamiwudyny.

Specjalne 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 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 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

Sacharoza (20% w/v)
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Kwas cytrynowy (bezwodny)
Glikol propylenowy
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

Pudełko tekturowe zawiera 240 ml roztworu doustnego lamiwudyny w nieprzezroczystej, białej butelce z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera także polietylenowy łącznik do połączenia z butelką oraz strzykawkę, o pojemności 10 ml, do podania doustnego, składającą się z polipropylenowego cylindra z podziałką mililitrową i z polietylenowego tłoka.

Strzykawkę do podania doustnego dołączono w celu dokładnego odmierzenia przepisanej dawki roztworu doustnego.

Instrukcję użycia dołączono do opakowania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia: 27 sierpnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Wielka Brytania

lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Roztwór doustny:

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

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny będzie nadal przedkładał raporty PSUR corocznie, o ile CHMP nie zdecyduje inaczej.

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(YCH)

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

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zeffix 100 mg

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

Glaxo Group Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

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

Zeffix 5 mg/ml roztwór doustny
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: cukier (sacharoza), 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(I) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

zeffix 5 mg/ml

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(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: cukier (sacharoza), 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(I) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/114/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zeffix 100 mg tabletki powlekane Lamiwudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST ZEFFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zeffix należy do grupy leków zwanych przeciwwirusowymi. Jest stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wirus zapalenia wątroby typu B jest wirusem powodującym uszkodzenie wątroby. Zeffix może być stosowany u pacjentów z uszkodzoną wątrobą z zachowaniem jej czynności (*wyrównana choroba wątroby*) i u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, która nie funkcjonuje prawidłowo (*niewyrównana choroba wątroby*).

Zeffix jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku od 18 lat z długotrwałym (przewlekłym) wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Leczenie lekiem Zeffix może zmniejszyć liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie. Może to doprowadzić do zmniejszenia uszkodzenia wątroby i poprawy jej czynności.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZEFFIX

Kiedy nie stosować leku Zeffix

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na lamiwudynę lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Zeffix.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zeffix

Zeffix zmniejsza liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie i utrzymuje chorobę wątroby pod kontrolą, zmniejszając w przyszłości problemy zdrowotne związane z wątrobą. Dla skutecznego leczenia Zeffix należy przyjmować codziennie. Pacjenci różnie reagują na leczenie i dlatego też nie wiadomo, jak długo konieczne będzie przyjmowanie leku Zeffix.

Lekarz będzie sprawdzał odpowiedź na leczenie przez badanie regularnie pobieranych próbek krwi. Wyniki tych testów pomogą lekarzowi w podjęciu decyzji o tym, kiedy leczenie lekiem Zeffix może być zakończone.

Przed leczeniem lekiem Zeffix należy przedyskutować z lekarzem wszelkie dodatkowe problemy medyczne. W przypadku choroby nerek konieczne może być zmniejszenie dawki leku, ponieważ nerki są głównie odpowiedzialne za jego eliminowanie z organizmu. Lek Zeffix jest dostępny również w postaci roztworu doustnego. To znaczy, że lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku, jeśli jest to konieczne.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza, ponieważ istnieje niewielkie ryzyko nasilenia zapalenia wątroby. Po przerwaniu przyjmowania leku Zeffix lekarz będzie kontrolował pacjenta co najmniej przez następne 4 miesiące dla wychwycenia jakichkolwiek problemów. W celu wykrycia nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych wskazujących na uszkodzenie wątroby będą pobierane próbki krwi.

Substancją czynną leku Zeffix jest lamiwudyna. Jeżeli pacjent zaczął już przyjmować ten lek w zakażeniu wirusem HIV, lekarz powinien kontynuować leczenie dawką większą tj. 150 mg dwa razy na dobę, gdyż dawka mniejsza 100 mg jest nieskuteczna w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Ponieważ ten lek pomaga kontrolować zapalenie wątroby typu B, lecz nie wiadomo, czy spowoduje wyleczenie, nadal istnieje ryzyko przeniesienia wirusa na inne osoby podczas kontaktów seksualnych lub przez krew. Należy zachować właściwe środki ostrożności dla uniknięcia przeniesienia zakażenia. Dostępna jest skuteczna szczepionka zapobiegająca zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B.

Grupa leków, do których należy Zeffix (NRTI) może powodować stan zwany kwasicą mleczanową (gromadzenie się kwasu mlekowego w organizmie), wraz z powiększeniem wątroby. Kwasica mleczanowa, jeżeli wystąpi, zazwyczaj rozwija się po kilku miesiącach leczenia. Głębokie, szybkie oddychanie, senność i niespecyficzne objawy, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. To rzadkie, ale ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, zwłaszcza z dużą nadwagą. Choroba wątroby może również zwiększyć ryzyko wystąpienia tego stanu. Podczas stosowania leku Zeffix lekarz prowadzący będzie ściśle monitorował wszelkie objawy, które mogą świadczyć o rozwoju kwasicy mleczanowej.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Zeffix. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leku Zeffix nie należy stosować z:

- zalcytabiną lub lamiwudyną (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- emtrycyabiną (stosowana w leczeniu zakażenia wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B).

Stosowanie leku Zeffix z jedzeniem i piciem

Lek Zeffix można przyjmować z posiłkami lub na czczo.

Ciąża

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Należy poinformować lekarza o istniejącej ciąży, planowanej ciąży lub karmieniu piersią. Lekarz doradzi, czy można kontynuować przyjmowanie leku Zeffix w czasie ciąży. Nie należy przerywać leczenia lekiem Zeffix bez porady lekarza.

Karmienie piersią

Składniki leku Zeffix mogą przenikać do mleka. **Jeśli pacjentka karmi piersią, przed rozpoczęciem stosowania leku Zeffix musi poradzić się lekarza prowadzącego.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku Zeffix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ ZEFFIX

Zeffix należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka leku Zeffix to jedna tabletka (100 mg lamiwudyny) raz na dobę. Tabletkę należy połknąć w całości i popić wodą. Może ona być przyjmowana z posiłkiem lub na czczo.

Lekarz określi, jak długo należy przyjmować lek.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Zeffix w przypadku problemów z nerkami. Może być konieczne przyjmowanie roztworu doustnego zamiast tabletek, dzięki czemu dawka leku może być właściwie zmniejszona.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zeffix

Jest mało prawdopodobne, aby przypadkowe przyjęcie zbyt dużej dawki leku spowodowało jakieś poważne problemy. Należy jednak powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem pomocy doraźnej w celu uzyskania dalszych porad.

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.

Przerwanie stosowania leku Zeffix

Nie wolno przerywać stosowania leku Zeffix bez konsultacji z lekarzem (patrz punkt 2).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zeffix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działaniami niepożądanymi zgłoszonymi 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).

Niektórzy pacjenci mogą być uczuleni na leki. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek z następujących objawów wkrótce po przyjęciu leku Zeffix należy **PRZERWAĆ** przyjmowanie leku i natychmiast poinformować o tym lekarza:

- * Nagłe świsty i ból w klatce piersiowej lub uczucie zaciskania.
- * Obrzęk powiek, twarzy i warg.
- * Wysypka skórna lub pokrzywka gdziekolwiek na ciele.

Działania niepożądane, które mogą być wywoływane przez Zeffix zostały przedstawione poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą one wystąpić częściej niż u **1 na 10** pacjentów

- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami

Częste działania niepożądane

Mogą one wystąpić rzadziej niż u **1 na 10** pacjentów

- Zwiększenie aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową wytwarzanego w mięśniach
- Kurcze mięśni i bóle mięśni

Inne działania niepożądane

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

- Zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi).
W przypadku małej liczby płytek krwi u pacjenta może występować skłonność do pojawiania się siniaków.
- Rozpad tkanki mięśniowej.
- Notowano znaczące nasilenie choroby wątroby po zaprzestaniu stosowania leku Zeffix lub podczas leczenia, jeżeli wystąpiła oporność. U niektórych pacjentów może to zakończyć się śmiercią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZEFFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Zeffix 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 co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zeffix

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

Ponadto lek zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, karboksymetyloskrobię sodową, magnezu stearynian, hypromelozę, 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Wielka Brytania

lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Podmiot odpowiedzialny

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta

Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)30 6938100

nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 (0)89 36044 8701

produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: + 372 6676 900

estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Tel: + 34 902 202 700

es-ci@gsk.com

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda

Tel: + 351 21 412 95 00

FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline

Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44

diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 (0)530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zeffix 5 mg/ml roztwór doustny Lamiwudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST ZEFFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Zeffix należy do grupy leków zwanych przeciwwirusowymi. Jest stosowany do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wirus zapalenia wątroby typu B jest wirusem powodującym uszkodzenie wątroby. Zeffix może być stosowany u pacjentów z uszkodzoną wątrobą z zachowaniem jej czynności (*wyrównana choroba wątroby*) i u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, która nie funkcjonuje prawidłowo (*niewyrównana choroba wątroby*).

Zeffix jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku od 18 lat z długotrwałym (przewlekłym) wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Leczenie lekiem Zeffix może zmniejszyć liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie. Może to doprowadzić do zmniejszenia uszkodzenia wątroby i poprawy jej czynności.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ZEFFIX

Kiedy nie stosować leku Zeffix

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zeffix.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Zeffix

Zeffix zmniejsza liczbę wirusów zapalenia wątroby typu B w organizmie i utrzymuje chorobę wątroby pod kontrolą, zmniejszając w przyszłości problemy zdrowotne związane z wątrobą. Dla skutecznego leczenia Zeffix należy przyjmować codziennie. Pacjenci różnie reagują na leczenie i dlatego też nie wiadomo, jak długo konieczne będzie przyjmowanie leku Zeffix.

Lekarz będzie sprawdzał odpowiedź na leczenie przez badanie regularnie pobieranych próbek krwi. Wyniki tych testów pomogą lekarzowi w podjęciu decyzji o tym, kiedy leczenie lekiem Zeffix może być zakończone.

Przed leczeniem lekiem Zeffix należy przedyskutować z lekarzem wszelkie dodatkowe problemy medyczne. W przypadku choroby nerek konieczne może być zmniejszenie dawki leku, ponieważ nerki są głównie odpowiedzialne za jego eliminowanie z organizmu. Lekarz może zalecić stosowanie zmienionej dawki leku Zeffix, jeśli jest to konieczne.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zeffix bez zalecenia lekarza, ponieważ istnieje niewielkie ryzyko pogorszenia zapalenia wątroby. Po przerwaniu przyjmowania leku Zeffix lekarz będzie kontrolował pacjenta co najmniej przez następne 4 miesiące dla wychwycenia jakichkolwiek problemów. W celu wykrycia nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych wskazujących na uszkodzenie wątroby będą pobierane próbki krwi.

Substancją czynną leku Zeffix jest lamiwudyna. Jeżeli pacjent zaczął już przyjmować ten lek w zakażeniu HIV, lekarz powinien kontynuować leczenie dawką większą tj. 150 mg dwa razy na dobę, gdyż dawka mniejsza 100 mg jest nieskuteczna w leczeniu zakażenia HIV.

Ponieważ ten lek pomaga kontrolować zapalenie wątroby typu B, lecz nie wiadomo, czy spowoduje wyleczenie, nadal istnieje ryzyko przeniesienia wirusa na inne osoby podczas kontaktów seksualnych lub przez krew. Należy zachować właściwe środki ostrożności dla uniknięcia przeniesienia zakażenia. Dostępna jest skuteczna szczepionka zapobiegająca zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B.

Pacjenci z cukrzycą powinni wziąć pod uwagę, że każda dawka leku Zeffix (100 mg = 20 ml) zawiera 4 g cukru.

Grupa leków, do których należy Zeffix (NRTI) może powodować stan zwany kwasicą mleczanową (gromadzenie się kwasu mlekowego w organizmie), wraz z powiększeniem wątroby. Kwasica mleczanowa, jeżeli wystąpi, zazwyczaj rozwija się po kilku miesiącach leczenia. Głębokie, szybkie oddychanie, senność i niespecyficzne objawy, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. To rzadkie, ale ciężkie działanie niepożądane występuje częściej u kobiet, zwłaszcza z dużą nadwagą. Choroba wątroby może również zwiększyć ryzyko wystąpienia tego stanu. Podczas stosowania leku Zeffix lekarz prowadzący będzie ściśle monitorował wszelkie objawy, które mogą świadczyć o rozwoju kwasicy mleczanowej.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Zeffix. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leku Zeffix nie należy stosować z:

- zalcytabiną lub lamiwudyną (stosowane w leczeniu zakażenia HIV)
- emtrycyabiną (stosowana w leczeniu zakażenia wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B)

Stosowanie leku Zeffix z jedzeniem i piciem:

Zeffix można przyjmować z posiłkami lub na czczo.

Ciąża

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Należy poinformować lekarza o istniejącej ciąży, planowanej ciąży lub karmieniu piersią. Lekarz doradzi, czy można kontynuować przyjmowanie leku Zeffix w czasie ciąży. Nie należy przerywać leczenia lekiem Zeffix bez porady lekarza.

Karmienie piersią

Składniki leku Zeffix mogą przenikać do mleka. **Jeśli pacjentka karmi piersią, przed rozpoczęciem stosowania leku Zeffix musi poradzić się lekarza prowadzącego.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku Zeffix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach roztworu doustnego Zeffix:

Ten lek zawiera składniki konserwujące (parahydroksybenzoesan propylu: E216 i parahydroksybenzoesan metylu: E218), które mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

Ten lek zawiera sacharozę. W przypadku poinformowania przez lekarza o nietolerancji na niektóre cukry, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku. Sacharoza może być szkodliwa dla zębów.

3. JAK STOSOWAĆ ZEFFIX

Zeffix należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka leku Zeffix 20 ml (100 mg lamiwudyny) raz na dobę. Może ona być przyjmowana z posiłkiem lub na czczo.

Lekarz określi, jak długo należy przyjmować lek.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Zeffix w przypadku problemów z nerkami.

Dla dokładnego odmierzania dawki należy używać strzykawki dozującej do podania doustnego dołączonej do opakowania.

1. Odkręcić zakrętkę butelki.
2. Wcisnąć plastikowy łącznik do szyjki butelki, trzymając mocno butelkę.
3. Włożyć końcówkę strzykawki do łącznika.
4. Odwrócić butelkę do góry dnem
5. Wyciągać tłok strzykawki aż do nabrania pierwszej porcji pełnej dawki.
6. Odwrócić butelkę i wyciągnąć strzykawkę z łącznika.
7. Włożyć końcówkę strzykawki do ust pod policzek. Powoli naciskać tłok strzykawki, umożliwiając przełknięcie leku. Gwałtowne wlanie leku do gardła może spowodować zadławienie się.
8. Powtórzyć czynności 3-7 w ten sam sposób aż do pobrania pełnej dawki.
9. Po użyciu strzykawki nie należy zostawiać jej w butelce, należy ją dokładnie umyć w czystej wodzie. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia przed następnym użyciem.
10. Zakręcić dokładnie nakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zeffix

Jest mało prawdopodobne, aby przypadkowe przyjęcie zbyt dużej dawki leku spowodowało jakieś poważne problemy. Należy jednak powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem pomocy doraźnej w celu uzyskania dalszych porad.

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.

Przerwanie stosowania leku Zeffix

Nie wolno przerywać stosowania leku Zeffix bez konsultacji z lekarzem patrz punkt 2).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zeffix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działaniami niepożądanymi zgłoszonymi 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).

Niektórzy pacjenci mogą być uczuleni na leki. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek z następujących objawów wkrótce po przyjęciu leku Zeffix należy **PRZERWAĆ** przyjmowanie leku i natychmiast poinformować o tym lekarza:

- * Nagłe świsty i ból w klatce piersiowej lub uczucie zaciskania.
- * Obrzęk powiek, twarzy i warg.
- * Wysypka skórna lub pokrzywka gdziekolwiek na ciele.

Działania niepożądane, które mogą być wywoływane przez Zeffix zostały przedstawione poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą one wystąpić częściej niż u **1 na 10** pacjentów

- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami

Częste działania niepożądane

Mogą one wystąpić rzadziej niż u **1 na 10** pacjentów

- Zwiększenie aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową wytwarzanego w mięśniach
- Kurcze mięśni i bóle mięśni

Inne działania niepożądane

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

- Zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi).
W przypadku małej liczby płytek krwi u pacjenta może występować skłonność do pojawiania się siniaków.
- Rozpad tkanki mięśniowej
- Notowano nasilenie choroby wątroby po zaprzestaniu stosowania leku Zeffix lub podczas leczenia, jeżeli wystąpiła oporność. U niektórych pacjentów może to zakończyć się śmiercią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZEFFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Zniszczyć roztwór doustny po miesiącu od pierwszego otwarcia butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zeffix

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

Ponadto lek zawiera:

sacharozę, parahydroksybenzoesan metylu (E218), parahydroksybenzoesan propylu (E216), kwas cytrynowy, glikol propylenowy, cytrynian sodu, sztuczny aromat truskawkowy, sztuczny aromat bananowy, wodę oczyszczoną.

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 strzykawkę do podania doustnego i łącznik do połączenia z butelką.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta

Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)30 6938100

nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 (0)89 36044 8701

produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: + 372 6676 900

estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Tel: + 34 902 202 700

es-ci@gsk.com

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda

Tel: + 351 21 412 95 00

FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline

Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44

diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.

Tel: + 354 (0)530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.