

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeffix 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ламивудин (lamivudine)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлокафява на цвят, филмирана таблетка с формата на капсула, двойноизпъкнала, с приблизителни размери 11 mm x 5 mm и с гравирани надпис "GX CG5" върху едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zeffix е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с:

- компенсирано чернодробно заболяване с данни за активна вирусна репликация, постоянно повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) в серума и хистологични данни за активно възпаление на чернодробния паренхим и/или фиброза. Започване на терапия с ламивудин трябва да се обсъжда само в случаите, при които няма или не е подходящо използването на алтернативно антивирусно средство с по-висока генетична бариера към резистентност (вж. точка 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин (вж. точка 4.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zeffix трябва да се започва от лекар с опит в терапията на хроничен хепатит В.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза на Zeffix е 100 mg веднъж дневно.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване ламивудин винаги трябва да се използва в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към ламивудин, за да се намали риска от резистентност и да се постигне бърза вирусна супресия.

##### *Продължителност на терапията*

Оптималната продължителност на лечението не е установена.

- При пациенти с HBeAg позитивен хроничен хепатит В без цироза, лечението трябва да продължи най-малко 6-12 месеца след потвърждаване на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и на ДНК на вируса на хепатит В с поява на антитела срещу

НВеAg), за да се намали риска от вирусологичен рецидив, или до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (НВsAg), или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). Нивата на серумните АЛАТ и ДНК на вируса на хепатит В (НВV ДНК) трябва да бъдат проследявани периодично след преустановяване на лечението, за да се открие какъвто и да е късен вирусологичен рецидив.

- При пациенти с НВеAg негативен хроничен хепатит В (пре-кор мутантни) без цироза, лечението трябва да се прилага най-рано до постигане на сероконверсия на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (НВsAg) или до доказване на загуба на ефикасност. При продължителна терапия се препоръчва да се прави редовна преоценка за потвърждаване, че избраното лечение продължава да бъде подходящо за пациента.
- При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза и при трансплантиран черен дроб не се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 5.1).

При спиране на терапията с ламивудин трябва да се извършва периодично проследяване на пациентите за прояви на рекурентен хепатит (вж. точка 4.4).

#### *Клинична резистентност*

При пациенти с НВеAg позитивен или НВеAg негативен хроничен хепатит В, развитието на YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантни НВV може да доведе до намален терапевтичен отговор към ламивудин, който се проявява чрез покачване на нивата на НВV ДНК и АЛАТ спрямо тези преди лечението. За да се намали рискът от резистентност при пациентите, получаващи монотерапия с ламивудин, трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки, ако серумната НВV ДНК остава откриваема на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 5.1).

При лечението на пациенти, които са коинфектирани с HIV и получават или планират да получават лечение с ламивудин или с комбинацията ламивудин-зидовудин, трябва да се поддържа дозата ламивудин, предписана за HIV инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Серумните концентрации (AUC) на ламивудин се повишават при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане поради намаляване на бъбречния клирънс. Дозата трябва да се редуцира при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. В случаите, когато са необходими дози под 100 mg, трябва да се прилага Zeffix перорален разтвор (вж. Таблица 1 по-долу).

Таблица 1: Дозировка на Zeffix при пациенти с намален бъбречен клирънс.

<b>Креатининов клирънс ml/min</b>	<b>Начална доза Zeffix перорален разтвор *</b>	<b>Поддържаща доза веднъж дневно</b>
<b>30 до &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 до &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 до &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix перорален разтвор, съдържащ 5 mg/ml ламивудин.

Наличните данни при пациенти на периодична хемодиализа ( $\leq 4$  часа диализа 2-3 пъти седмично) показват, че след намаляване на началната доза ламивудин, в зависимост от клирънса на креатинина, не е необходима по-нататъшна промяна в дозата, докато пациентите са на диализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Данни от проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, включително такива с краен стадий на чернодробно заболяване, подлежащи на трансплантация, сочат, че фармакокинетичните свойства на ламивудин не се променят значително при нарушена чернодробна функция. От това следва, че не е необходима промяна в дозата при чернодробно увреждане, освен при наличие на съпътстващо бъбречно увреждане.

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст, нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху експозицията на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс  $< 50$  ml/min.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Zeffix при кърмачета, деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Zeffix може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Екзацербации на хепатит

##### *Екзацербации по време на лечение*

Спонтанните екзацербации при хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на АЛАТ. След започване на антивирусна терапия при някои пациенти серумните нива на АЛАТ могат да се повишат с понижаване на серумните нива на HBV ДНК. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумните нива на АЛАТ като цяло не са били придружени от повишение на концентрациите на серумния билирубин или признаци на чернодробна декомпенсация.

По време на продължително лечение е установена появата на субпопулации на HBV с намалена чувствителност към ламивудин (YMDD мутантен HBV). При някои пациенти развитието на такъв YMDD мутантен HBV може да доведе до влошаване на хепатита, което се установява първоначално по повишените серумни нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК (вж. точка 4.2). При пациенти с YMDD мутантен HBV трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство, без кръстосана резистентност към ламивудин, въз основа на терапевтичните препоръки (вж. точка 5.1).

##### *Екзацербации след прекъсване на лечението*

Остра екзацербация на хепатита е наблюдавана при пациенти, които са прекъснали лечението си за хепатит В, и обикновено е установена по повишаването на серумните нива на АЛАТ и повторната поява на HBV ДНК. В контролирани изпитвания фаза III с проследяване без активно лечение, честотата на повишаване на АЛАТ след лечение (повече от 3 пъти изходното

ниво) е била по-висока при лекуваните с ламивудин пациенти (21 %), в сравнение с тези, получавали плацебо (8 %). Обаче процентът пациенти, при които е имало повишения след лечението, свързани с повишения на билирубина, е бил нисък и сходен в двете рамена на лечение (вж. Таблица 3 в точка 5.1). При пациентите, лекувани с ламивудин, повечето повишения на АЛАТ след лечение са се появили между 8 и 12 седмица след лечението. При повечето пациенти този процес се е самоограничавал, но са наблюдавани и фатални случаи. При прекъсване на лечението със Zeffix, пациентите трябва периодично да се проследяват клинично и чрез оценка на серумните функционални чернодробни показатели (нива на АЛАТ и билирубин) най-малко на период от четири месеца, а след това, когато е клинично показано.

#### *Екзацербации при пациенти с декомпенсирана цироза*

При трансплантирани и пациенти с декомпенсирана цироза съществува повишен риск от активна вирусна репликация. Поради силно нарушената функция на черния дроб при тези пациенти, реактивирането на хепатита след спиране на лечението с ламивудин или загубата на ефикасност по време на лечението, може да доведе до тежка и в някои случаи фатална декомпенсация. При тези пациенти трябва да се проследяват клиничните, вирусологичните и серологичните показатели, свързани с хепатит В, функцията на черния дроб и бъбреците, и антивирусния отговор по време на лечение (най-малко веднъж месечно), като при прекъсване на лечението поради някаква причина това проследяване трябва да продължи за най-малко 6 месеца след това. Задължително трябва да се проследяват следните лабораторни показатели (като минимум): серумни нива на АЛАТ, билирубин, албумин, кръвен уреен азот, креатинин и вирусологичния статус: HBV антиген/антитяло и при възможност серумните концентрации на HBV ДНК. Пациентите с прояви на чернодробна недостатъчност по време на или след лечението трябва да се мониторират по-често, в зависимост от случая

Няма достатъчно данни за ползите от възобновяване на терапията с ламивудин при пациенти, които след лечението развият симптоми на рекурентен хепатит.

#### Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При кърмачета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция. Основните съобщавани нежелани събития са хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлипаземия). Съобщавани са някои неврологични нарушения с късно начало (хипертония, гърч, абнормално поведение). Неврологичните нарушения могат да бъдат временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози, трябва да бъде проследявано клинично и лабораторно и трябва да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци или симптоми.

#### Педиатрични пациенти

Ламивудин е прилаган при деца (на възраст 2 и повече години) и юноши с компенсирани хроничен хепатит В. Въпреки това, тъй като наличните данни са ограничени, понастоящем приложението на ламивудин при тази популация пациенти не се препоръчва (вж. точка 5.1).

#### Делта хепатит или хепатит С

Ефикасността на ламивудин при пациенти с коинфекция с хепатит D или хепатит С не е установена и се препоръчва повишено внимание.

#### Имуносупресивно лечение

Има ограничени данни за приложение на ламивудин при HBsAg негативни пациенти (пре-кор мутантни) и при пациенти на едновременно лечение с имуносупресори, включително химиотерапия на ракови заболявания. Ламивудин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

### Проследяване

По време на лечението със Zeffix състоянието на пациентите трябва редовно да се мониторира. Необходимо е серумните нива на АЛАТ и HBV ДНК да се изследват на 3-месечни интервали, а при HBeAg позитивни пациенти стойностите на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

### Ко-инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)

При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които се лекуват или се планира да се лекуват с ламивудин или с комбинация ламивудин/зидовудин, трябва да се поддържа дозата на ламивудин, предписана за лечение на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства). При пациенти, ко-инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които не са с показания за антиретровирусна терапия, има риск от HIV мутация, когато ламивудин се използва самостоятелно за лечение на хроничен хепатит В.

### Предаване на хепатит В

Има ограничена информация за предаване на вируса на хепатит В от майката на плода при бременни жени по време на лечение с ламивудин. Трябва да се следват стандартните препоръки за имунизация на новородените срещу хепатит В вируса.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че няма данни лечението с ламивудин да предотвратява риска от предаване на хепатит В вируса на околните. Поради тази причина вземането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

### Взаимодействия с други лекарствени продукти

Zeffix не трябва да бъде приеман с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Вероятността за метаболитни взаимодействия е малка поради ограничения метаболизъм, слабото свързване с плазмените протеини и почти пълната бъбречна екскреция на непромененото лекарство.

Ламивудин се елиминира основно чрез активна органична катионна секреция. Трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с едновременно приемани други лекарствени продукти, които се елиминират основно чрез активна бъбречна секреция с участието на органичната система на катионен транспорт, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират с частично участие на този механизъм и не повлияват екскрецията на ламивудин.

Не се очакват клинично значими взаимодействия на ламивудин с лекарства, които се елиминират с участието на органичната система на анионен транспорт или чрез гломерулна филтрация. Едновременният прием с триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg повишава експозицията на ламивудин с 40 %. Фармакокинетиката на триметоприм и сулфаметоксазол не се променя от прием на ламивудин. Не е необходима промяна в дозата на ламивудин при запазена бъбречна функция.

При едновременен прием с ламивудин е наблюдавано слабо повишаване на стойностите на максималната серумна концентрация  $C_{max}$  на зидовудин (28 %). Въпреки това, степента на

цялостна експозиция (AUC) не се променя значително. Зидовудин не влияе върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Не се установяват фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на ламивудин и алфа интерферон. Не са наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при пациенти, приемали едновременно ламивудин с обичайно прилаганите имуносупресори (напр. циклоспорин А). Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

#### *Емтрицитабин*

Поради сходство, Zeffix не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Zeffix не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

#### *Кладрибин*

*In vitro* ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

#### *Сорбитол*

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg (дневната доза за възрастни при HIV) ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин ( $AUC_{\infty}$ ) и с 28%, 52%, и 55% на  $C_{max}$  на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Zeffix с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HBV вирусното натоварване.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смъртност при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Наличните данни при хора от Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (Antiretroviral Pregnancy Registry) показват, че изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. По-малко от 1% от тези жени са лекувани за HBV, докато по-голямата част са лекувани за HIV при по-високи дози и с друго съпътстващо лечение. Zeffix може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

При пациентите, които са се лекували с ламивудин и след това са забременели трябва да се има предвид възможността от повторна поява на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

### Кърмене

Въз основа на резултатите от повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин в кърмени бебета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (по-малко от 4% от майчините серумни концентрации) и прогресивно намаляват до

неоткриваеми нива, когато кърмачетата навършат възраст 24 седмици. Общото количество на поетия от кърмачето ламивудин е много малко, поради което е възможно да се стигне до експозиции, проявяващи субоптимален противовирусен ефект. Хепатит В при майката не е противопоказание за кърмене, в случай че при новороденото има адекватно поведение за хепатит В превенция при раждането, и няма данни, че ниската концентрация на ламивудин в кърмата води до нежелани събития при кърмените бебета. Следователно кърменето при майки-кърмачки, които се лекуват с ламивудин за НВV, може да се обмисли като се имат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената. Когато е налице трансмисия на НВV от майката, въпреки адекватната профилактика, трябва да бъде обмислено преустановяване на кърменето, за да се намали риска от поява на резистентни към ламивудин мутантни вируси при детето.

### Фертилитет

Репродуктивните проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

### Митохондриална дисфункция

В проучвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. При бебета, изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози, има съобщения за митохондриална дисфункция (вж. точка 4.4).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с ламивудин са съобщавани неразположение и умора. Клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на ламивудин трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да шофира или да работи с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции и промените в лабораторните показатели (с изключение на по-високите стойности на креатининфосфокиназа и АЛАТ, вж. по-долу) при пациенти, лекувани с ламивудин, са подобни на тези при приемалите плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, неразположение, респираторни инфекции, дразнене в областта на гърлото и сливиците, главоболие, дискомфорт и болки в корема, гадене, повръщане и диария.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и честота (MedDRA). По отношение на честотата, те се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категоризирането по честота на нежеланите реакции е основано главно на опит от клинични изпитвания, включващи общо 1 171 пациенти с хроничен хепатит В на лечение с ламивудин 100 mg.

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	

Много редки	Лактатна ацидоза
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки	Ангиоедем
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Много чести	Повишаване на нивата на АЛАТ (вж. точка 4.4).
Екзацербации на хепатита, установявани главно по покачване серумните нива на АЛАТ са съобщавани по време на лечението и след прекъсване приема на ламивудин. Повечето реакции са се самоограничавали, но много рядко са наблюдавани фатални реакции (вж. точка 4.4).	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Обрив, пруритус
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Повишаване на стойностите на креатининфосфокиназата (СРК)
Чести	Мускулни нарушения, включително миалгия и крампи*
С неизвестна честота	Рабдомиолиза

\* В изпитванията фаза III наблюдаваната честота в групата на лечение с ламивудин не е била по-висока от наблюдаваната в плацебо групата.

#### Педиатрична популация

Въз основа на ограничени данни при деца на възраст от 2 до 17 години, няма установени нови съображения за безопасност в сравнение с възрастни.

#### Други специални популации

При пациенти с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус HIV са съобщавани случаи на панкреатит и периферна невропатия (или парестезия). Честотата на тези състояния при хроничен хепатит В е еднаква за пациентите, лекувани с ламивудин и тези, лекувани с плацебо.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: www.bda.bg

## **4.9 Предозиране**

Проведени са проучвания при животни с еднократен прием на високи дози ламивудин. Не се установява органна токсичност, причинена от лекарството. Съществуват ограничени данни за последствията от еднократно предозиране при човека. Пациентите се възстановяват без последствия за организма. Не са установени специфични симптоми и прояви на предозиране.

При предозиране трябва да се проследи състоянието на пациента и да се вземат съответните реанимационни мерки. Ламивудин е диализируем. Не са провеждани проучвания за ефекта от диализата, но този метод може да бъде използван при предозиране.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни препарати за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF05.

Ламивудин е противовирусно средство, активно срещу HBV във всички клетъчни линии и експериментално инфектирани опитни животни.

В здрави и инфектирани клетки ламивудин се метаболизира до производното трифосфат (ТР), което е активната форма на основното съединение. При условия *in vitro* вътреклетъчният полуживот в хепатоцитите е 17-19 часа. Ламивудин-ТР действа като субстрат на вирусната HBV полимераза.

По този начин формирането на вирусна ДНК е блокирано от включването на ламивудин-ТР във веригата и последващото ѝ прекъсване.

Ламивудин-ТР не променя дезоксинуклеотидния метаболизъм на здрави клетки. Той е слаб инхибитор на ДНК  $\alpha$ - и  $\beta$ - полимеразата при бозайници. Освен това, ефектът на ламивудин-ТР върху съдържанието на клетъчната ДНК на бозайници е слаб.

При изследване за възможни лекарствени ефекти на ламивудин върху структурата на митохондриите и съдържанието и функцията на митохондриалната ДНК, не се установява забележим токсичен ефект, причинен от ламивудин. Лекарството има много малък потенциал за намаляване на съдържанието на ДНК в митохондриите, не се инкорпорира трайно в митохондриалната ДНК и не действа като инхибитор на митохондриалната ДНК полимераза гама.

#### Клинични данни

*Опит при пациенти с хроничен хепатит В, позитивни за HBeAg, и компенсирани чернодробно заболяване*

В контролирани клинични проучвания е установено, че лечението с ламивудин в продължение на 1 година води до значително подтискане на репликацията на HBV ДНК [34-57 % от пациентите са били под нивата, които могат да се регистрират с проби (хибридизационен тест Abbott Genostics solution, LLOD < 1,6 pg/ml)}, до нормализиране на нивата на АЛТ (40-72 % от пациентите), до индуциране на HBeAg сероконверсия [изчезване на HBeAg и на HBV ДНК с поява на антитела срещу HBeAg (установено с конвенционална проба) при 16-18 % от пациентите], до подобряване на чернодробната хистологична картина (при 38-52 % от пациентите е наблюдавано намаляване на индекса на хистологична активност по Knodell [NAI]  $\geq 2$  точки) и до забавяне прогресията на фиброзата (3-17 % от пациентите) и прогресията към цироза.

Продължителното лечение с ламивудин за период от 2 години при пациенти, при които по време на първоначалните едногодишни контролирани проучвания не е настъпила HBeAg сероконверсия, е довело до допълнително подобряване на мостовата фиброза. Подобрене по отношение на възпалението на черния дроб е наблюдавано при 41/82 (50 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV и при 40/56 (71 %) от пациентите без YMDD мутантен HBV. Подобрене на мостовата фиброза е наблюдавано при 19/30 (63 %) от пациентите без YMDD мутантен вирус на хепатит В и при 22/44 (50 %) от пациентите с мутантната форма. При пет процента (3/56) от пациентите без YMDD мутант и 13 % (11/82) от пациентите с YMDD мутант чернодробното възпаление се е влошило в сравнение със състоянието преди лечението. Прогресиране към цироза е установено при 4/68 (6 %) от пациентите с YMDD мутант и при никой от пациентите без мутантна форма.

В продължително клинично проучване при пациенти от азиатски произход (NUCB3018), нивата на сероконверсия на HBeAg и на нормализиране на нивата на АЛАТ в края на 5-годишния период на проучването са били съответно 48 % (28/58) и 47 % (15/32). Нивата на сероконверсия на HBeAg са били повишени при пациенти с повишени нива на АЛАТ; при 77 % (20/26) от пациентите с нива на АЛАТ от преди лечението > 2 x ULN е наблюдавана сероконверсия. В края на петата година при всички пациенти нивата на HBV ДНК са били или нерегистрируеми или по-ниски от нивата преди започване на лечението.

Допълнителните резултати от проучването по отношение на статуса на YMDD мутантните форми са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2: Резултати за ефикасността за 5 години по отношение на статуса на YMDD (Азиатско проучване) NUCB3018**

<i>Статус на YMDD мутантен HBV</i>	<b>Лица, % (брой)</b>			
	YMDD <sup>1</sup>		He-YMDD <sup>1</sup>	
<b><u>HBeAg сероконверсия</u></b>				
- Всички пациенти	38	(15/40)	72	(13/18)
- Пациенти с изходни нива на АЛАТ ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9	(1/11)	33	(2/6)
- Пациенти с изходни нива на АЛАТ > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
<b><u>Нерегистрируема HBV ДНК</u></b>				
- Изходни нива <sup>3</sup>	5	(2/40)	6	(1/18)
- Седмица 260 <sup>4</sup> отрицателни положителни < изходни нива	8 92	(2/25) (23/25)	0 100	 (4/4)
положителни > изходни нива	0		0	
<b><u>Нормализиране на АЛАТ</u></b>				
- Изходни нива норма над нормата	28	(11/40)	33	(6/18)
- Седмица 260 норма над нормата < изходни нива над нормата > изходни нива	73 46 21 32	(29/40) (13/28) (6/28) (9/28)	67 50 0 50	(12/18) (2/4)  (2/4)

1 Пациентите, определени като YMDD мутанти са били тези с ≥ 5 % YMDD мутантни HBV при изследване всяка година през 5-годишния период. Като не -YMDD мутантни са определени пациентите с > 95 % див тип на HBV при изследване всяка година през 5-годишния период на проучването

2 Горна граница на нормата

3 Хибридизационен тест Abbott Genostics solution (LLOD < 1,6 pg/ml)

Сравнителни данни по отношение на YMDD статуса има и от оценка на хистологичната картина, но само до третата година. При 18/39 (46 %) от пациентите с YMDD мутантен HBV е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 9/39 (23 %) влошаване. От пациентите без мутантната форма при 20/27 (74 %) е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 2/27 (7 %) влошаване.

След сероконверсията на HBeAg серологичният отговор и клиничната ремисия след спирането на ламивудин обикновено са дълготрайни. Въпреки това, може да се наблюдава рецидив след сероконверсия. В едно дългосрочно проследяващо проучване на пациенти, които са имали предхождаща сероконверсия и са преустановили приема на ламивудин, при 39 % от тях е настъпил късен вирусологичен рецидив. Поради тази причина след HBeAg сероконверсия пациентите трябва да се проследяват периодично, за да се установи дали се поддържат серологичният и клиничният отговор. При пациенти, които не поддържат постоянен серологичен отговор, трябва да се обмисли повторно подлагане на лечение с ламивудин или с алтернативно антиретровирусно средство за възобновяване на клиничния контрол върху инфекцията с HBV.

При пациенти, проследени за период от до 16 седмици след преустановяване на лечението след 1 година, покачване на нивата на АЛАТ след лечението е наблюдавано по-често при пациентите, които са приемали ламивудин в сравнение с тези, приемали плацебо.

Таблица 3 сравнява покачванията на нивата на АЛАТ за периода между 52-та и 68-та седмица при пациентите, преустановили лечението с ламивудин в 52-та седмица и пациентите, приемали плацебо по време на терапевтичния курс в същите проучвания. Броят на пациентите, при които след лечението е наблюдавано повишение на нивата на АЛАТ (ALT) във връзка с повишаване на нивата на билирубина, е бил малък и сходен в групите, приемащи ламивудин или плацебо.

**Таблица 3: Повишаване на нивата на АЛАТ след лечението в 2 плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти**

Абнормна стойност	Пациенти с покачване на нивата на АЛАТ/ Пациенти с наблюдение*	
	Ламивудин	Плацебо
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
АЛАТ $\geq$ 3 пъти изходното ниво <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и абсолютна стойност на АЛАТ > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
АЛАТ $\geq$ 2 пъти изходното ниво и билирубин > 2 пъти ULN и $\geq$ 2 пъти изходното ниво	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\* Всеки пациент може да бъде представен в една или повече категории.

<sup>†</sup> Сравнимо със степен 3 токсичност, съгласно променените критерии на СЗО.

ULN = Upper limit of normal = Горна граница на стойностите в норма.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg*

Първоначалните данни показват, че ефикасността на ламивудин при пациенти с хроничен хепатит В, негативни за HBeAg, е подобна на тази при позитивните за HBeAg пациенти с хроничен хепатит В, като при 71 % от пациентите HBV ДНК е подтисната под нивото, което може да се определи с проба, при 67 % АЛАТ се е нормализирал и при 38 % е имало подобрене на HAI след една година лечение. Вирусната репликация се е подновила при по-голяма част от пациентите (70 %) след прекъсване на лечението с ламивудин. Наличните данни са от продължително проучване при лечение с ламивудин на HBeAg негативни пациенти (NUCAB3017). След две години лечение в това проучване са наблюдавани нормализирани на

стойностите на АЛАТ и нерегистрируема HBV ДНК съответно при 30/69 (43 %) и 32/68 (47 %) от пациентите, както и подобрене на некроинфламаторния индекс при 18/49 (37 %) от пациентите. От пациентите без YMDD мутантен HBV при 14/22 (64 %) е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 1/22 (5 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При 4/26 (15 %) от пациентите с мутантна форма е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 8/26 (31 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение с това преди лечението. При никой от пациентите от двете групи не е наблюдавана прогресия до цироза.

*Честота на появата на YMDD мутантен HBV и влиянието му върху отговора към лечението*  
Монотерапията с ламивудин води до селектиране на YMDD мутантен HBV при приблизително 24 % от пациентите след една година лечение, като броят им се увеличава до 69 % след 5 години лечение. Развитието на YMDD мутантен HBV е свързано с намален отговор към лечението при някои пациенти, което се установява по повишените нива на HBV ДНК и на АЛАТ спрямо стойностите, наблюдавани преди това по време на лечението, прогресия на признаците и симптомите на чернодробно заболяване и/или влошаване на некротично-възпалителните промени в черния дроб. Като се има предвид рискът от YMDD мутантен HBV, поддържане на монотерапия с ламивудин не е подходящо при пациенти с откриваема серумна HBV ДНК на или след 24-та седмица от лечението (вж. точка 4.4).

В двойно-сляпо проучване при пациенти с хроничен хепатит В с YMDD мутантен HBV и компенсирано чернодробно заболяване (NUC20904), при които е установен намален вирусологичен и биохимичен отговор към ламивудин (n=95), прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до средно намаляване на HBV ДНК от 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml, в сравнение със средното повишаване от 0,3 log<sub>10</sub> копия/ml при пациентите на монотерапия с ламивудин. Нормализиране на нивата на АЛАТ е наблюдавано при 31 % (14/45) от пациентите на комбинирана терапия, спрямо 6 % (3/47) от пациентите, приемали само ламивудин. Вирусната супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица при пациенти с продължаващо подобрене на вирусологичния и биохимичния отговор.

В едно ретроспективно проучване за определяне на факторите, свързани с HBV ДНК подобренето, 159 HBeAg позитивни пациенти от азиатски произход са лекувани с ламивудин и са проследявани за период с медиана почти 30 месеца. Тези, които са били с нива на HBV ДНК, по-високи от 200 копия/ml на 6-ия месец (24 седмици) от лечението с ламивудин, са с 60 % вероятност за развитие на YMDD мутант в сравнение с 8 % от тези с HBV ДНК нива под 200 копия/ml на 24-тата седмица от терапията с ламивудин. Рискът за развитие на YMDD мутант е 63% срещу 13% с гранична стойност от 1 000 копия/ml (NUCB3009 и NUCB3018).

#### *Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване*

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване плацебо контролираните проучвания са приети за неподходящи и не са провеждани. В неконтролирани проучвания, при които ламивудин е прилаган преди и по време на трансплантация, е наблюдавано ефективно подтискане на HBV ДНК и нормализиране на стойностите на АЛАТ. След продължаване на лечението с ламивудин, след чернодробната трансплантация е установено намаляване реинфектирането на присадката с HBV, повишаване на изчезването на HBeAg и ниво на преживяемост от 76 % до 100 % в рамките на 1 година.

Както е предвиждано във връзка с едновременната имуносупресия, честотата на поява на YMDD мутантен HBV след 52 седмици е била по-висока (36 % – 64 %) при популацията с чернодробна трансплантация, в сравнение с имунокомпетентните пациенти с хроничен хепатит В (14 % - 32 %).

В отвореното рамо на проучването NUC20904 са включени 40 пациенти (HBeAg негативни или HBeAg позитивни) с декомпенсирано чернодробно заболяване или с рекурентен HBV след

чернодробна трансплантация и YMDD мутантен HBV. Прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до намаление на HBV ДНК с медиана 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml. След една година лечение е наблюдавано и подобрене на чернодробната функция. Тази степен на вирусна супресия се поддържа (проследяващо проучване NUC20917) с комбинирана терапия по време на втората година от лечението на 104-та седмица и повечето пациенти са с подобрени маркери за чернодробна функция и продължават да получават клинична полза.

#### *Опит при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза или цироза*

При плацебо контролирано проучване при 651 пациенти с клинично компенсирани хроничен хепатит В и хистологично потвърдена фиброза или цироза, лечението с ламивудин (средна продължителност 32 месеца) намалява значително степента на цялостна прогресия на заболяването (34/436, 7,8 % за ламивудин спрямо 38/215, 17,7 % за плацебо, p=0,001). Това е определено по значителното намаляване на броя пациенти с повишен индекс по Child-Pugh (15/436, 3,4 % спрямо 19/215, 8,8 %, p=0,023) или с развитие на хепатоцелуларен карцином (17/436, 3,9 % спрямо 16/215, 7,4 %, p=0,047). Степента на цялостна прогресия на заболяването в групата на ламивудин е била по-висока при лицата с регистрируем YMDD мутантен HBV (23/209, 11 %), в сравнение с тези без регистрируем YMDD мутантен HBV (11/221, 5 %). Въпреки това, прогресията на заболяването при лицата с YMDD вариантна форма в групата на ламивудин е била по-ниска от прогресията в плацебо групата (съответно 23/209, 11 % спрямо 38/214, 18 %). По време на проучването потвърдена HBeAg сероконверсия е наблюдавана при 47 % (118/252) от пациентите на лечение с ламивудин, а HBV ДНК се е негативирала при 93 % (320/345) от приемащите ламивудин (VERSANT [версия 1], тест вДНК, LLOD < 0,7 МЕq/ml).

#### *Опит при деца и юноши*

Ламивудин е приложен на деца и юноши с компенсирани хроничен хепатит В в плацебо контролирано проучване при 286 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Тази популация е била съставена предимно от деца с лекостепенен хепатит В. При деца от 2 до 11 години е прилагана доза от 3 mg/kg веднъж дневно (до максимална дневна доза 100 mg), а при юноши на и над 12 години е прилагана доза от 100 mg веднъж дневно. Необходимо е тази доза да бъде допълнително потвърдена. Разликата в нивата на HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и HBV ДНК, с откриване на HBeAb) между плацебо и ламивудин не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива съответно 13 % (12/95) срещу 22 % (42/191); p=0,057). Честотата на YMDD мутантен HBV е била сходна с наблюдаваната при възрастни, като е варираща от 19 % на седмица 52 до 45 % при пациенти, лекувани продължително за 24 месеца.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ламивудин се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и след перорален прием при възрастни нормално достига бионаличност между 80 и 85 %. Средното време (t<sub>max</sub>) за достигане на максимална серумна концентрация (C<sub>max</sub>) е около 1 час след приемане през устата. При прием в терапевтични дози, т.е. 100 mg веднъж дневно, C<sub>max</sub> е около 1,1 - 1,5 µg/ml, като най-ниските измерени стойности са 0,015-0,020 µg/ml.

Едновременният прием на ламивудин с храна води до забавяне на t<sub>max</sub> и по-ниски стойности на C<sub>max</sub> (понижаване с до 47 %). Въпреки това, абсорбираното количество ламивудин не се променя (данните са взети при измерване на AUC). По тази причина ламивудин може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Проведени са проучвания при интравенозно приложение на ламивудин, при които е установено, че средният обем на разпределение е около 1,3 l/kg. При серумни концентрации,

надвишаващи терапевтичните, графично фармакокинетиката на ламивудин представлява права линия. Установява се слабо свързване с плазмените протеини (албумин). Ограничени данни показват, че ламивудин навлиза в централната нервна система и достига церебро-спиналната течност (CSF). Средното съотношение концентрация в ликвор към серумна концентрация, от 2 до 4 часа след перорален прием, е приблизително 0,12.

#### Биотрансформация

Ламивудин се екскретира непроменен предимно чрез бъбреците. Съществува малка възможност за метаболитни взаимодействия с ламивудин, поради факта, че лекарството се свързва слабо с плазмените протеини и само малка част от приетата доза (5-10 %) ламивудин се метаболизира в черния дроб.

#### Елиминиране

Средната стойност на системния клирънс на ламивудин е приблизително 0,3 l/h/kg. Елиминационният полуживот е от 5 до 7 часа. Ламивудин се екскретира предимно през бъбреците непроменен, чрез гломерулна филтрация и активна секреция (органична катионна транспортна система). Около 70 % от приетия ламивудин се екскретира през бъбреците.

#### Специални групи пациенти

В проучвания при пациенти с бъбречно увреждане е установено, че елиминирането на ламивудин е забавено при нарушена бъбречна функция. Необходимо е намаляване на дозата при креатининов клирънс под 50 ml/min (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ламивудин не се променя в резултат на чернодробно увреждане. Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на ламивудин при пациенти, подложени на чернодробна трансплантация. Те показват, че нарушението на чернодробната функция не повлиява значително фармакокинетиката на ламивудин, освен в случаи, когато се съпътства от нарушена бъбречна функция.

При пациенти в старческа възраст фармакокинетичният профил на ламивудин предполага, че нормалното стареене със съпътстващ спад на бъбречната функция няма клинично значим ефект върху системната експозиция на ламивудин, освен при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 50 ml/min (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проведени проучвания при животни с прием на високи дози ламивудин, не се установява органна токсичност. При най-високите дозови нива се повлияват слабо показателите на бъбречната и чернодробната функция, като в редки случаи се установява намаление на теглото на черния дроб. Намаляването на броя на еритроцитите и неутрофилите са ефектите, за които е най-вероятно да са от клинично значение. По време на клиничните проучвания тези събития не са наблюдавани често.

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 60 - 70 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че ламивудин не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

При проучвания върху репродуктивността при животни е установено, че няма данни за тератогенност на ламивудин, както и за ефекти върху мъжкия или женския фертилитет.

Ламивудин предизвиква повишаване на честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при прилагане на бременни зайци при нива на експозиция, подобни на постиганатите при хора. Не са установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции.

Резултатите от проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове за дълъг период от време не са показали канцерогенен потенциал за ламивудин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза  
Титанов диоксид  
Макрогол 400  
Полисорбат 80  
Синтетичен жълт и червен железен оксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутии, съдържащи 28 или 84 филмирани таблетки в блистери от двойно фолио, с покритие от поливинилхлорид.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/114/001

EU/1/99/114/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 юли 1999 г.

Дата на последно подновяване: 23 юни 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>