

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Zeffix 100 mg film-coated tablets

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка Zeffix съдържа 100 mg lamivudine.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Таблетките са светлокафяви на цвят, филмирани, оформени като капсули, биконвексни и с гравирани надпис "GX CG5" върху едната повърхност.

4. Клинични данни

4.1. 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 (ALT) в серума и хистологични данни за активно възпаление на чернодробния паренхим и/или фиброза.

- декомпенсирано чернодробно заболяване.

4.2. Дозировка и начин на употреба

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

Препоръчана доза Zeffix е 100 mg веднъж дневно. Zeffix може да се приема по време на или извън хранене.

Продължителност на терапията:

▪ При пациенти с HBeAg позитивен хроничен хепатит В (CHB) лечението трябва да продължи до постигане на HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и HBV DNA с поява на HBeAb) в две последователни изследвания на серумни проби за период от най-малко 3 месеца или до постигане на HBsAg сероконверсия. Данните, на които се базира тази препоръка са ограничени (виж раздел 5.1).

▪ При пациенти с HBeAg негативен хроничен хепатит В (CHB) (pre-core мутанти), не е установена оптималната продължителност на терапията. Може да се обсъди спиране на лечението при HBsAg сероконверсия.

▪ При пациенти с HBeAg позитивен или HBeAg негативен CHB развитието на YMDD вариант на вируса на хепатит В (HBV) може да доведе до намаляване на терапевтичния отговор към lamivudine, което се установява по повишаване на нивата на ДНК на вируса на хепатит В (HBV DNA) и АЛАТ (ALT) в сравнение с предходните нива по време на лечение. При пациенти с YMDD вариант на вируса на хепатит В е установено, че продължителността трябва да се обсъди преминаване към или добавяне на допълнително

| | |
|---|-----------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 14384/09/10.04 | |
| 703/19.03.08 | <i>M. M. M.</i> |



средство на лечение (виж раздел 5.1).

■ При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване и трансплантиран черен дроб не се препоръчва спиране на лечението. При загуба ефикасността на терапията поради появата на YMDD вариант на вируса на хепатит В, при тези пациенти трябва да се обсъдят допълнителни или алтернативни средства на лечение (виж раздел 5.1).

При спиране на терапията със Zeffix трябва да се извършва периодично проследяване на пациентите за прояви на рекурентен хепатит (виж раздел 4.4).

Бъбречно увреждане

Серумните концентрации (AUC) на lamivudine се повишават при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. Това се дължи на намален бъбречен клирънс. Дозата трябва да се редуцира при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min. В случаите, когато са необходими дози под 100 mg подходящата за приложени форма е Zeffix перорален разтвор (виж Таблица 1 по-долу).

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

| Креатининов клирънс ml/min | Начална доза Zeffix Разтвор перорален* | Поддържаща доза веднъж дневно |
|----------------------------|--|-------------------------------|
| 30 до <50 | 20 ml (100 mg) | 10 ml (50 mg) |
| 15 до <30 | 20 ml (100 mg) | 5 ml (25 mg) |
| 5 до <15 | 7 ml (35 mg) | 3 ml (15 mg) |
| <5 | 7 ml (35 mg) | 2 ml (10 mg) |

* Zeffix перорален разтвор съдържа 5 mg/ml lamivudine.

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

Чернодробно увреждане

Проведени са изследвания при пациенти с чернодробно увреждане, включително при тези, с краен стадий на чернодробно заболяване, подлежащи на трансплантация. Данните сочат, че фармакокинетичните свойства на lamivudine 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.

4.3. Противопоказания

Zeffix е противопоказан за употреба при пациенти с установена свръхчувствителност към lamivudine или към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Lamivudine е прилаган при деца (на и над 2 години) и подрастващи с компенсирани хепатит тип В. Обаче, тъй като наличните данни са ограничени, понастоящем приложението на lamivudine при тази популация пациенти не се препоръчва (виж раздел 5.1).

Ефикасността на lamivudine при пациенти с коинфекция с хепатит В и хепатит С не е установена.



Има ограничени данни за приложение на lamivudine при HBeAg негативни пациенти (pre-core мутантни) и при пациенти на едновременно лечение с имunosупресори, включително химиотерапия на ракови заболявания.

По време на лечението със Zeffix състоянието на пациентите трябва редовно да се мониторира. Необходимо е серумните нива на аланин аминотрансферазата (ALT) да се изследват на 3-месечни интервали, а стойностите на ДНК на вируса на хепатит В (HBV DNA) и на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

При продължително лечение се изолират субпопулации на HBV с понижена чувствителност към lamivudine (YMDD варианти на HBV). При някои пациенти развитието на такъв вариант може да доведе до екзацербация на хепатита, която основно се установява по покачването на стойностите на ALT в серума и повторната поява на HBV DNA. При пациенти с YMDD вариант на хепатит В вируса и влошаващо се чернодробно заболяване (повишаване на АЛАТ с или без декомпенсирана цироза) или рекурентен хепатит В след чернодробна трансплантация, трябва да се обмисли преминаване към или добавяне на алтернативно средство към терапията.

При прекъсване на лечението със Zeffix или при загуба на ефикасността му поради развитие на YMDD вариант на хепатит В вируса (виж раздел 4.2.), при някои пациенти може да се установят клинични или лабораторни данни за нов тласък в развитието на хепатита. При прекъсване на лечението със Zeffix, най-малко на период от четири месеца трябва да се провеждат редовни клинични и лабораторни изследвания (функционални тестове за ALT и серумни нива на билирубин), а след това когато е клинично обосновано. Екзацербацията на хепатит е установявана главно по покачването на серумните нива на ALT, в допълнение към повторната поява на HBV DNA. За повече информация относно честотата на покачването на серумните нива на ALT след лечение, виж Таблица 3 в раздел 5.1. Клиничен опит. Установено е, че повечето такива събития са се самоограничавали, но са наблюдавани и фатални случаи..

Съществуват недостатъчни данни за ползите от подновяването на терапията с lamivudine при пациенти с проява на релапс на хепатит, настъпил след спиране на лечението.

При реципиентите след трансплантация и пациентите с напреднала форма на чернодробно заболяване 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 lamivudine или редуцирането на ефикасността 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). При спиране на лечението, поради някаква причина, същите изследвания трябва да продължат да се извършват за период не по-кратък от 6 месеца след преустановяване на лечението. Задължително трябва да се проследяват следните лабораторни параметри: серумни стойности на ALT, билирубин, албумин, урея и креатинин. При определяне на вирусологичния статус се проследяват съотношението HBV антиген/антитяло и ако е възможно серумните стойности на HBV DNA. Пациенти с прояви на чернодробна недостатъчност по време на или след лечение трябва да се мониторира по-често.

При пациенти със съпътстваща HIV-инфекция и предстоящо или продължаващо лечение с lamivudine или с комбинация lamivudine/zidovudine, трябва да се поддържа дозата на lamivudine, предписана за лечение на HIV-инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни продукти). При пациенти с HIV ко-инфекция, непоказани за анти-ретровирусна терапия, има риск от възникване на мутации на HIV вируса в случай че, се използва самостоятелно lamivudine за лечение на хроничен хепатит тип В.

Не е установено, дали вирусът на хепатит В преминава през плацентата по време на лечението с lamivudine. Имунизацията на новородените с ваксина срещу хепатит В е задължителна.



Пациентите трябва да бъдат уведомени, че няма данни лечението с lamivudine да предотвратява риска от предаване на хепатит В вируса на околните. Пациентите трябва да продължат да вземат подходящи предпазни мерки.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

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

Не се очакват клинично значими взаимодействия с лекарства, които се елиминират с участието на органичната система на анионен транспорт или чрез гломерулна филтрация.

Едновременният прием с trimethoprim/sulphamethoxazole 160 mg/800 mg, води до повишаване на серумните концентрации на lamivudine с 40 %. Фармакокинетиката на trimethoprim и sulphamethoxazole не се променя от прием на lamivudine. Не е необходима промяна в дозата на lamivudine при запазена бъбречна функция.

При едновременен прием с lamivudine се наблюдава слабо повишаване стойностите на максималната серумна концентрация C_{max} на zidovudine (28 %). Не се установяват промени в AUC. Zidovudine не влияе върху фармакокинетиката на lamivudine (вж.5.2).

Не се установяват фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на lamivudine и alpha-interferon. Не са наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при пациенти, приемали едновременно lamivudine с имunosупресори (cyclosporin A). Не са провеждани специални изследвания за лекарствени взаимодействия.

Lamivudine може да инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на zalcitabine при едновременно приложение на двата лекарствени продукта. Затова не се препоръчва приложение на Zeffix в комбинация със zalcitabine.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Безопасността при употреба на lamivudine по време на бременност при хора не е установена. В изследвания с животни е установена токсичност върху репродуктивността (виж 5.3). В резултат на пасивното преминаване на lamivudine през плацентата, стойностите на концентрацията на lamivudine в серума на новороденото при раждането са съпоставими с тези в серума на майката и в проба, взета от пълната връв.

Въпреки че резултатите от изследванията при животни не винаги корелират с възможния отговор при човека, не се препоръчва прием на продукта по време на първите три месеца от бременността (виж. раздел 4.4).

Кърмене:

След перорален прием lamivudine се отделя в кърмата в концентрации, близки до серумните. По тази причина се препоръчва майките да не кърмят по време на прием на lamivudine.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за ефектите на lamivudine върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

При проведените клинични изследвания с пациенти с хроничен хепатит В се установява, че lamivudine се понася добре. Установените нежелани реакции и промените в лабораторните показатели (с изключение на по-високите стойности на креатининфосфокиназа и ALT, виж по-долу) при пациенти, лекувани с lamivudine, са подобни на тези при приемалите плацебо. Най-често са съобщавани умора, неразположение, респираторни инфекции, дразнене в областта на гърлото и сливиците, главоболие, дискомфорт и болки в корема, гадене, повръщане и диария.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и честотата. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Категоризирането по честота на нежеланите реакции по-долу е приблизително: за повечето събития не са налични данни, подходящи данни за изчисляване на честотата. Групите по честота за много честите и честите нежелани лекарствени реакции са определени въз основа на данните от клинични изпитвания и основната честота в плацебо групите не е взета предвид. Нежеланите лекарствени реакции, установени по време на пост-маркетинговото наблюдение са категоризирани като редки или много редки.

Данни от клинични изпитвания:

Жлъчно-чернодробни нарушения:

Много чести: Покачване стойностите на ALT (виж раздел 4.4).

Нарушения от страна на мускулоскелетната и съединителната тъкан:

Чести: Покачване стойностите на СРК.

Данни от пост-маркетинговото наблюдение:

Освен нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните изпитвания, следните реакции са установени при приложението на Zeffix по време на пострегистрационния период.

Кръвна и лимфна система

Много редки: Тромбоцитопения.

Нарушения от страна на мускулоскелетната и съединителната тъкан:

Много редки: Мускулни смущения, вкл. миалгия и крампи.

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

При комбинирана терапия с нуклеозидни аналози при пациенти с HIV инфекция, са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога фатални, съпътствани от тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Рядко са съобщавани случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с lamivudine за хепатит В.

4.9. Предозиране

Проведени са изследвания при животни с еднократен прием на високи дози lamivudine. Не се установява органна токсичност, причинена от лекарството. Съществуват ограничени данни за последствията от случайно предозиране при човека. Пациентите се възстановяват без последствия за организма. Не са установени специфични симптоми, свързани с предозиране.



При предозиране трябва да се вземат съответни реанимационни мерки. Lamivudine е диализируем. Не са провеждани изследвания за ефекта от диализата, но този метод може да бъде използван при предозиране.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозиден аналог. АТС код: J05A F05

Lamivudine е противовирусен агент, активен срещу вируса на хепатит В (HBV). Това се доказва при всички клетъчни линии и експериментално инфектирани опитни животни.

В здрави и инфектирани клетки lamivudine се метаболизира до трифосфат (TP). Това е активната форма на основното вещество. При условия *in vitro* вътреклетъчното време на полуелиминиране в хепатоцитите е 17-19 часа. Lamivudine-TP действа като субстрат на HBV вирусната полимераза. По този начин формирането на вирусна ДНК е блокирано от включването на lamivudine-TP във веригата и последващото ѝ прекъсване.

Lamivudine-TP не променя деоксинуклеотидния метаболизъм на здрави клетки. Той е слаб инхибитор на ДНК α - и β - полимеразата при бозайници. Следователно, ефектът на lamivudine-TP върху клетъчната ДНК на бозайници е слаб.

При изследване за възможни лекарствени ефекти на lamivudine върху структурата на митохондриите и съдържанието и функцията на митохондриалната ДНК, не се установява токсичност причинена от lamivudine. Лекарството може да намали в много малка степен съдържанието на ДНК в митохондриите, но не се инкорпорира в митохондриалната ДНК и не действа като инхибитор на митохондриалната ДНК γ -полимераза.

Клинични данни

Опит при пациенти с хроничен хепатит В, позитивни за HBeAg, и компенсирано чернодробно заболяване: В контролирани клинични изпитвания е установено, че лечението с lamivudine в продължение на 1 година води до значително подтискане на HBV DNA репликацията (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 стойностите на ALT (при 40-72%), до индуциране на HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и поява на HbeAb заедно с липса на HBV DNA (установено с конвенционална проба) при 16-18% от пациентите), до подобряване чернодробната хистологична картина (при 38-52% от пациентите е наблюдавано намаляване на индекса на хистологична активност по Knodell [NAI] с ≥ 2 точки) и до забавена прогресия на фиброзата (при 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 изпитвания 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 вариант на хепатит В вируса (HBV) и при 40/56 (71 %) от пациентите без YMDD вариант на хепатит В вируса (HBV). Подобрене на мостовата фиброза е наблюдавано при 19/30 (63 %) от пациентите без YMDD вариант и при 22/44 (50 %) от пациентите с вариантната форма. При пет процента (3/56) от пациентите без YMDD вариант и 13 % (11/82) от пациентите с YMDD чернодробното възпаление се е влошило в сравнение със състоянието преди лечението. Прогресирание към цироза е установено при 4/68 (6%) от пациентите с YMDD вариант и при никой от пациентите без вариантна форма.

В продължително клинично изпитване при пациенти от азиатски произход (NUCB3018), нивата на сероконверсия на HBeAg и на нормализиране на АЛАТ в края на 5-годишния период на изпитването са били съответно 48 % (28/58) и 47% (15/32). Нивата на



сероконверсия на HBeAg са били повишени при пациенти с повишени нива на АЛТ (ALT); при 77 % (20/26) от пациентите с нива на АЛТ от преди лечението > 2 x ULN е наблюдавана сероконверсия. В края на петата година при всички пациенти нивата на ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) са били или нерегистрируеми или по-ниски от нивата преди започване на лечението.

Допълнителните резултати от изпитването за статуса на YMDD вариантите са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2: Резултати за ефикасността за 5 години по отношение на статуса на YMDD вариантите форми (Азиатско изпитване) NUCB3018

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

1 Пациентите, определени като YMDD варианти са били тези с ≥5% YMDD вариантите хепатит В вируса (HBV) при изследване всяка година през 5-годишния период. Като не



определени пациентите с > 95% див тип на вируса на хепатит В (HBV) при изследване всяка година през 5-годишния период на изпитването

- 2 Горна граница на нормата
- 3 Хибридизационен тест Abbott Genostics solution (LLOD < 1,6 pg/ml)
- 4 Тест Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/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 вариант на вируса на хепатит В (HBV) е наблюдавано подобрене на некроинфламаторната активност, а при 9/39 (23 %) влошаване. От пациентите без вариантната 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, при някои пациенти са наблюдавани рецидиви въпреки предшестваща HBeAg сероконверсия. 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 вируса на хепатит В (HBV).

При пациенти, проследени за период от до 16 седмици след преустановяване на лечението след 1 година, покачване на стойностите на ALT след лечението е наблюдавано по-често при пациентите, които са приемали lamivudine в сравнение с тези, приемали плацебо. На Таблица 3 са посочени сравнително покачванията на стойностите на ALT след лечението за периода между 52 и 68 седмица при пациенти, преустановили лечението с lamivudine на седмица 52, и пациентите, приемали плацебо по време на терапевтичния курс в същите изпитвания. Броят на пациентите, при които след лечението е наблюдавано повишение на стойностите на ALT във връзка с повишаване на нивата на билирубина, е бил малък и сходен в групите, приемащи lamivudine или плацебо.

Таблица 3: Покачване стойностите на ALT след лечение при 2 плацебо- контролирани изпитвания при възрастни пациенти

| Абнормна стойност | Пациенти с покачване на стойностите на ALT/ Пациенти с наблюдение* | |
|--|---|---------------|
| | Lamivudine | Placebo |
| ALT ≥ 2 пъти изходната стойност | 37/137 (27 %) | 22/116 (19 %) |
| ALT ≥ 3 пъти изходната стойност** | 29/137 (21 %) | 9/116 (8 %) |
| ALT ≥ 2 пъти изходната стойност и абсолютна стойност на ALT > 500 IU/l | 21/137 (15 %) | 8/116 (7 %) |
| ALT ≥ 2 пъти изходната стойност и билирубин > 2 × ULN*** и ≥ 2 пъти изходната стойност | 1/137 (0,7 %) | 1/116 (0,9 %) |

* Всеки пациент може да бъде представен в една или повече



** 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 ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) е подтисната до под ниво, което може да се определени с проба, при 67 % АЛТ (ALT) се е нормализирал и при 38 % е имало подобрене на НАI 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 изпитване при лечение с ламивудин на HBeAg негативни пациенти (NUCAB3017). След две години лечение в това изпитване са наблюдавани нормализирани на стойностите на АЛТ (ALT) и нерегистрируема ДНК на вируса на хепатит В (HBV DNA) 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 вариант на хепатит В вируса (HBV) при 14/22 (64 %) е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 1/22 (5 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение със това преди лечението. От пациентите с вариантната форма при 4/26 (15%) е установено подобрене на некроинфламаторния индекс, а при 8/26 (31 %) от пациентите състоянието се е влошило в сравнение със това преди лечението. При никой от пациентите от двете групи не е наблюдавана прогресия до цироза.

Честота на появата на YMDD вариант на вируса на хепатит В (HBV) и влиянието ѝ върху отговора към лечението: Монотерапията с ламивудин води до селектиране на YMDD вариант на вируса на хепатит В (HBV) при приблизително 24 % от пациентите след една година лечение, като броят им се увеличава до 67 % след 4 години лечение. Развитието на YMDD вариант на вируса на хепатит В (HBV) е свързано с намален отговор към лечението при някои пациенти, което се установява по повишените нива на ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) и на АЛТ (ALT) 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. Все още не е определен оптималният подход за терапевтично овладяване на пациенти с YMDD вариант на хепатит В вируса (вж. точка 4.4).

В двойно-сляпо изпитване при пациенти с хроничен хепатит В с YMDD вариант на хепатит В вируса (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 ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) от 4,6 log₁₀ копия/ml в сравнение със средното повишаване от 0,3 log₁₀ копия/ml при пациентите на монотерапия с ламивудин. Нормализирани на нивата на АЛТ (ALT) е наблюдавано при 31 % (14/45) от пациентите на комбинирана терапия спрямо 6 % (3/47) от пациентите, приемали само ламивудин.

В отвореното рамо на проучването (open label arm of the study) са включени и 40 пациенти (HBeAg негативни или HBeAg позитивни) с декомпенсирано чернодробно заболяване или рекурентен HBV след чернодробна трансплантация и YMDD вариантна форма на вируса на хепатит В. Прибавянето на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно към провежданата терапия с ламивудин 100 mg за 52 седмици, е довело до средно намаляване на ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) от 4,6 log₁₀ копия/ml. След една година лечение е наблюдавано и подобрене на чернодробната функция.

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: Платцебо контролираните изпитвания се считат за неподходящи за пациенти с декомпенсирано



чернодробно заболяване и затова такива изпитвания не са провеждани. От данните при проведени неконтролирани изпитвания при тази популация пациенти, лекувани с lamivudine преди и по време на трансплантация на черен дроб, се установява ефективна супресия на HBV DNA и нормализиране на стойностите на ALT. След продължаване на терапията с lamivudine след чернодробна трансплантация се установява намаляване реинфектирането с HBV на присадката, повишаване изчезването на HBsAg и ниво на преживяемост от 76 % до 100 % в рамките на 1 година.

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

Опит при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза или цироза: При плацебо-контролирано изпитване 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 вариант на вируса на хепатит В (23/209, 11 %) в сравнение с тези без регистрируем YMDD вариант на вируса на хепатит В (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 изпитването потвърдена HBsAg сероконверсия е наблюдавана при 47 % (118/252) от пациентите на лечение с ламивудин, а ДНК на хепатит В вируса (HBV DNA) се е негативирала при 93 % (320/345) от приемащите ламивудин (VERSANT [версия 1], тест bДНК, LLOD < 0,7 MEq/ml).

Опит при деца и подрастващи: Проведено е плацебо контролирано клинично изпитване с приложение на lamivudine при деца и подрастващи (286 пациенти на възраст от 2 до 17 години) с компенсирани хроничен хепатит тип В. Популацията е била предимно с леко степенен хепатит В. При деца от 2 до 11 години е прилагана доза от 3 mg/kg веднъж дневно (до максимална дневна доза 100 mg). При подрастващи на и над 12 години е прилагана доза от 100 mg веднъж дневно. Тази доза е необходимо да бъде допълнително потвърдена. Разликата в нивата на HBsAg сероконверсия (липса на HBsAg и HBV DNA с поява на HBsAb) между placebo и lamivudine не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива 13 % (12/95) за placebo срещу 22 % (42/191) за lamivudine; $p=0.057$). Честотата на YMDD variant на 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.

Резорбция:

След перорален прием при възрастни lamivudine се резорбира добре от стомашно-чревния тракт и нормално достига бионаличност между 80 и 85 %. Средното време (t_{max}) за достигане на максимална серумна концентрация (C_{max}) е около 1 час. При прием в терапевтични дози, т.е. 100 mg веднъж дневно, C_{max} е около 1,1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$, като най-ниските измерени стойности са 0,015 - 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Едновременният прием с храна води до забавяне на t_{max} и по-ниски стойности на C_{max} (понижаване с 47 %). Резорбираното количество lamivudine не се променя (данните са взети при измерване на AUC). По тази причина lamivudine може да се приема по всяко време на деня с хранене.



Разпределение:

Проведени са изследвания при интравенозно прилагане на lamivudine. Средният обем на разпределение е около 1,3 l/kg. При серумни концентрации надвишаващи терапевтичните, графично фармакокинетиката на lamivudine представлява права линия. Установява се слабо свързване с плазмените протеини (албумин). Съществуват ограничени данни за преминаването на lamivudine в ликвора. Средното съотношение концентрация в ликвор към серумна концентрация, от 2 до 4 часа след перорален прием е приблизително 0,12.

Метаболизъм:

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

Елиминиране:

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

Специални групи пациенти:

В изпитвания при пациенти с бъбречно увреждане е установено, че елиминирането на lamivudine е забавено при нарушена бъбречна функция. Необходима е промяна в дозата при креатининов клирънс под 50 ml/min (виж раздел 4.2).

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

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

В проведени изследвания при животни с прием на високи дози lamivudine, 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. Намалването на броя на еритроцитите и неутрофилите са ефектите, за които е най-вероятно да са от клинично значение. По време на клиничните изпитвания тези събития са наблюдавани не често.

Lamivudine 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. Lamivudine 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 lamivudine *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че lamivudine не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

При изпитвания върху репродуктивността при животни е установено, че няма данни за тератогенност на lamivudine, както и за ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Lamivudine предизвиква повишаване честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при зайци при относително ниски системни експозиции, сравнени с тези при



установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции.

Проведени са изследвания за канцерогенност при мишки и плъхове за дълъг период от време. Lamivudine няма канцерогенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

| Помощно вещество | Количество в една таблетка |
|--|----------------------------|
| <u>Сърцевина на таблетката</u> | |
| Microcrystalline cellulose | 116,55 mg |
| Sodium starch glycollate | 6,75 mg |
| Magnesium stearate | 1,70 mg |
| <u>Филмово покритие на таблетката</u> | 5.60 mg |
| Hypromellose, Titanium dioxide, Macrogol 400, Polysorbate 80, Synthetic yellow and red iron oxides | |

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5. Данни за опаковката

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

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Glaxo Group Ltd.
Greenford road,
Greenford,
Middlesex UB6 0NN,
UK

8. Регистрационен № по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 9900 431



9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В България - 30.12.1999г.

Страните от Европейския Съюз - 29/07/1999 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Май 2006 г.

