

## 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 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 HBeAg позитивни пациенти лечението трябва да продължи най-рано 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). Може да се обсъди спиране на лечението и при HBeAg позитивни пациенти при редуциране ефикасността на продукта. Това се установява при достигане на стойности на ALT и HBV DNA подобни на тези преди лечението, влошаване на хистологичната картина на черния дроб или други признаци за хепатит.

▪ При HBeAg негативни пациенти (pre-core мутанти), не е установена оптималната продължителност на терапията. Може да се обсъди спиране на лечението при HBsAg сероконверсия или при редуциране ефикасността на продукта, както е описано по-горе.

▪ При пациенти с установено развитие на YMDD варианти на HBV (базирано на екстраполация от пациенти без развитие на YMDD варианти), може да се обсъди спиране на лечението при HBeAg сероконверсия с липса на HBV DNA в две последователни изследвания на серумни проби (за период от най-малко 3 месеца) или при данни за редуциране

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-10079/07.12.04

665/23.11.04

*M. Ivanov*

ефикасността на продукта, както е описано по-горе.

▪ При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване не се препоръчва спиране на лечението.

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 ( $\leq 4$  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).

Засега няма данни за ефикасността на lamivudine при пациенти с коинфекция с хепатит D или хепатит C.

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

включително химиотерапия на ракови заболявания.

При продължително лечение се изолират субпопулации на HBV с понижена чувствителност към lamivudine (YMDD варианти на HBV). Клиничното значение на тези варианти предстои да се определи (виж раздел 5.1). При малка част от случаите този 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.

По време на лечението със Zeffix трябва да се мониторира състоянието на пациентите. Необходимо е стойностите на аланин аминотрансферазата (ALT) да се изследват минимум на всеки 3 месеца, а стойностите на HBV DNA и на HBeAg да се измерват на всеки 6 месеца.

При прекъсване на лечението със Zeffix (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. Фаталните случаи са много редки като причинно-следствена връзка с прекъсването на лечението с lamivudine не е установена.

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.

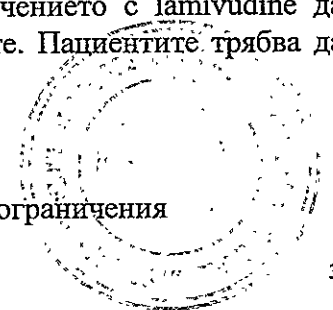
При пациенти със съпътстваща HIV-инфекция и предстоящо или продължаващо лечение с lamivudine или с комбинация lamivudine/zidovudine, трябва да се поддържа дозата на lamivudine, предписана за лечение на HIV-инфекцията (обикновено 150 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни продукти). При пациенти с HIV ко-инфекция, непоказани за анти-ретровирусна терапия, има риск от възникване на мутация 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, слабо 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. Тези състояния са съобщавани в някои случаи при пациенти с хепатит В с декомпенсирано чернодробно заболяване. Няма доказателства за връзката им с терапията с lamivudine.

#### **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 и прояви на 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: **JO5A 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  $\alpha$ - и  $\beta$ - 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  $\gamma$ -полимераза.

#### Клинични данни

В контролирани клинични изпитвания е установено, че при HBeAg положителни пациенти лечението с lamivudine в продължение на 1 година води до значително подтискане на HBV DNA репликацията (при 34-57% от пациентите), до нормализиране на стойностите на ALT (при 40-72%), до индуциране на HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и на HBV DNA с поява на HBeAb при 16-18% от пациентите), до подобряване чернодробната хистологична картина (при 38-52% от пациентите) и до забавена прогресия на фиброзата (3-17% от пациентите) и прогресията към цироза.

HBeAg положителните пациенти, при които по време на едногодишни контролирани изпитвания не е настъпила HBeAg сероконверсия са преминали последващо лечение с lamivudine в продължение на 2 години (study NUCAB3017). При 77/128 (60%) от тях е установено намаляване на чернодробната възпалителна реакция и при 26/51 (51%) намаляване на мостовата фиброза. От пациентите с YMDD вариант на вируса 52% (39/75) са с подобрене на некроинфламаторния индекс и 40% (12/30) са с намаляване на мостовата фиброза, в сравнение със състоянието преди лечението. При повечето пациенти с YMDD вариант на вируса след лечение с lamivudine в продължение на 2 години се установява намаляване на стойностите на ALT (65%, 89/136) и на HBV DNA (76%, 97/128) в сравнение със стойностите преди лечението.

В 5-годишно клинично изпитване в Азия (NUCB3018), пациентите са рандомизирани на lamivudine 100 mg дневно, lamivudine 25 mg дневно или плацебо по време на първите три години от изпитването, след което са били подходящи за включване в 2-годишна отворена фаза на терапия (години 4 и 5) и са получавали lamivudine 100 mg дневно. Кохорта от 280 пациенти са включени в тази отворена фаза на година 4, поради което са получили общо между 2 и 5 години терапия с lamivudine 100 mg дневно по време на 5-годишния период на изпитването. 58 пациенти в отделна кохорта са рандомизирани на lamivudine 100 mg от началото на изпитването и са получавали продължително lamivudine 100 mg дневно по време на 5-годишния период на изпитването. След това пациентите са били подходящи за включване в 6-месечно проследяване след спиране на лечението.

Общата част на HBeAg сероконверсия и на нормализиране стойностите на ALT в края

на 5-годишния период на лечение за кохорта n=280 е съответно 27% (75/280) и 69% (131/191). За групата n=58 е съответно 48% (28/58) и 47% (15/32). Повишените изходни стойности на ALT са положителна предпоставка за HBeAg сероконверсия; от кохортите n=280 и n=58 съответно 54% (50/93) и 77% (20/26) от пациентите с изходни стойности на ALT > 2×ULN са били със сероконверсия. В края на 5-годишния период на лечение 96% (173/181) от пациентите в кохорта n=280 и 100% (29/29) в кохорта n=58 са с намаляване нивата на HBV DNA в сравнение с нивата преди лечение или са останали отрицателни. Допълнително резултатите от изпитването за статуса на YMDD вариантите са обобщени в Таблица 2. Пациентите, категоризирани като YMDD варианти са тези с ≥ 5% YMDD варианти на вируса на хепатит В (HBV), определяни ежегодно по време на 5-годишния период за изпитването. Пациентите, категоризирани като не-YMDD варианти са тези с > 95% див тип на HBV, определяни ежегодно по време на 5-годишния период за изпитването.

Таблица 2: Азиатско изпитване: HBeAg сероконверсия след 5 години в кохорта n=280 и в кохорта n=58

	Лица, % (no.)			
	n=280 cohort		n=58 cohort	
Лечение				
Години 1-3 (randomised phase)	Lamivudine 100 mg или Lamivudine 25 mg или Placebo		Lamivudine 100 mg	
Години 4-5 (open-label phase)	Lamivudine 100 mg		Lamivudine 100 mg	
YMDD variant HBV status	YMDD	Non-YMDD	YMDD	Non-YMDD
HBeAg сероконверсия				
Всички пациенти	23 (51/225)	44 (24/55)	38 (15/40)	72 (13/18)
Пациенти с изходни нива на ALT ≤ 1 × ULN*	4 (3/76)	10 (2/21)	9 (1/11)	33 (2/6)
Пациенти с изходни нива на ALT > 2 × ULN*	48 (33/69)	71 (17/24)	60 (9/15)	100 (11/11)

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

От 75 пациенти на кохорта n=280, които са били със сероконверсия до седмица 260, 33 са проследени за период от 6 месеца след прекратяване на лечението. Установено е запазване на HBeAg сероконверсията при 29 от 33 (88%) от тези пациенти. Продължителността на HBeAg сероконверсията е подобна при пациентите с YMDD вариант и тези без вариант на HBV вирус (91% (20/22) срещу съответно 82% (9/11)).

В друго изпитване (NUCAB3017) HBeAg сероконверсията е запазена при 34 от 42 пациенти, проследявани в рамките на период от 2 години след прекратяване на лечението. Освен това при 9 пациенти е постигната HBsAg сероконверсия.

При пациенти без HBeAg сероконверсия по време на лечението преустановяването на

приема на lamivudine води до възобновяване репликацията на HBV, като в рамките на 2-6 месеца стойностите на HBV DNA и на серумните аминотрансферази се връщат на нивата си от преди лечението.

При пациенти, проследени за период от до 16 седмици след преустановяване на лечението, 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 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.

Таблица 3: Покачване стойностите на ALT след лечение при 2 плацебо-контролирани изпитвания при възрастни пациенти, при които е извършено проследяване (No-Active-Treatment Follow-up)

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

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

\*\* Сравнимо със степен 3 токсичност съгласно променените критерии на СЗО.

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

С помощта на полимеразно-верижна реакция се установява, че в зависимост от продължителността на лечението се повишава честотата на YMDD вариантите на HBV (виж раздел 4.4). Обобщените данни от фаза III контролирани изпитвания показват честота на YMDD вариантите 23 % (54/236) след 1 година. Данните от дългосрочното Азиатско изпитване (NUCB3018) показват, че в зависимост от продължителността на лечението честотата на YMDD вариантите на HBV нараства и при двете кохорти n = 280 и n = 58; съответно 54 % (146/272) и 53 % (27/51) на 3-тата година; 67 % (156/233) и 59 % (26/44) на 5-тата година. Честотата на YMDD вариантите може да бъде по-голяма при имунокомпрометирани пациенти.

YMDD вариантите на хепатит В вируса имат по-малка способност за репликация при условия *in vivo*, като в 53 % от случаите 4 месеца след спиране на лечението се връща отново дивия тип вирус. При редовен прием на продукта, наличието на единична стойност на ALT 1,3 пъти по-висока от горната референтна граница и едновременно на единична стойност на HBV DNA над 20 pg/ml, определена чрез хибридизационен анализ, се свързва с 99 % вероятност за поява на YMDD вариант на HBV.

Началните данни, показват, че ефикасността на lamivudine при пациенти, инфектирани



с pre-core мутантен HBV е подобна на тази при инфектирани с дивия тип HBV т.е. при 71 % се установява супресия на HBV DNA, при 67 % се нормализират стойностите на ALT и при 38 % се установява подобрене по Knodell HAI-score (индекс на хистологична активност по Knodell) след лечение в продължение на 1 година. След прием на lamivudine за период от 1 година, при повечето пациенти с pre-core мутант на хепатит В вируса се установява възобновяване на вирусната репликация след лечението. Ограничени данни показват, че удължаването на терапията с lamivudine (2 години) запазва HBV DNA супресията и нормалните стойности на ALT при тази група пациенти. Честотата на сериозните нежелани събития по време на лечението и след него е била ниска, и подобна при pre-core пациентите с или без YMDD вариант на HBV.

Плацебо 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 предвидено 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 %).

Проведено е плацебо контролирано клинично изпитване с приложение на lamivudine при деца и подрастващи (286 пациенти на възраст от 2 до 17 години) с компенсиран хроничен хепатит тип В. Популацията е била основно 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 HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и HBV DNA с поява на HBeAb) между placebo и lamivudine не е статистически значима при тази популация (след 1 година са установени нива 13 % (12/95) срещу 22 % (42/191);  $p=0.057$ ). Честотата на YMDD variant на HBV е 19 % (31/166) на седмица 52 и до 45 % (53/118) при пациенти, лекувани продължително за 18 месеца. Не е установена HBeAg сероконверсия при пациенти с YMDD variant на HBV.

## 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 време на или извън 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. Времето на полуелиминиране 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. Намаляването 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 хора. Не са 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.

## 9. Дата на (частична) актуализация на текста

Август 2004 г.