

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeffix 5 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje lamivudinum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

20 ml perorálního roztoku obsahuje

- 4 g sacharosy
- 30 mg methylparabenu (E218)
- 3,6 mg propylparabenu (E216)
- 400 mg propylenglykolu (E1520)
- 58,8 mg sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zeffix je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B s:

- kompenzovaným jaterním onemocněním s prokázanými známkami virové replikace, přetrvávajícími zvýšenými hodnotami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a histologicky dokumentovaným aktivním zánětem jater a/nebo jaterní fibrózou. Podávání lamivudinu by mělo být zahájeno pouze v případě, kdy není možné nebo přípustné podávat jiné alternativní antivirotikum, u kterého je menší pravděpodobnost vzniku rezistence (viz bod 5.1).
- dekompenzovaným jaterním onemocněním v kombinaci s jiným léčivým přípravkem, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Zeffix má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B.

Dávkování

Dospělí

Doporučené dávkování přípravku Zeffix je 100 mg jednou denně.

U pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním má být lamivudin vždy podáván v kombinaci s dalším léčivým přípravkem, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem, aby se snížilo riziko rezistence a dosáhlo rychlého potlačení replikace viru.

Trvání léčby

Optimální délka léčby není známa.

- U HBeAg-pozitivních pacientů s chronickou hepatitidou B (CHB) bez cirhózy má léčba trvat alespoň 6-12 měsíců po prokázání sérokonverze HBeAg (ztráty HBeAg a HBV DNA s průkazem HBeAb), aby se omezilo riziko virologického relapsu, nebo do sérokonverze HBsAg, nebo až do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Hladiny sérových ALT a HBV DNA mají být po ukončení léčby pravidelně sledovány pro možnost pozdního virologického relapsu.
- U HBeAg-negativních pacientů s CHB (infikovaných pre-core mutantou) bez cirhózy má být léčba podávána alespoň, než dojde k HBs sérokonverzi nebo je prokazatelná ztráta účinnosti. Při prodloužené léčbě se doporučuje pravidelné opakované vyšetření potvrzující, že pokračování ve vybrané léčbě zůstává pro pacienta vhodné.
- U pacientů s dekompenzovanou hepatopatií nebo cirhózou a u příjemců jaterních transplantátů se zastavení léčby nedoporučuje (viz bod 5.1).

Pacienti, u nichž byla aplikace lamivudinu zastavena, mají být pravidelně kontrolováni se zaměřením na známky recidivující hepatitidy (viz bod 4.4).

Klinická rezistence

U pacientů s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní chronickou hepatitidou B může vznik mutace viru HBV s označením YMDD (tyrozin-methionin-aspartát-aspartát) způsobit snížení terapeutické odpovědi na lamivudin, což se projeví jako zvýšení hladiny HBV DNA a enzymu ALT oproti hodnotám před započítím léčby lamivudinem. Aby se snížilo riziko vzniku rezistence u pacientů léčených monoterapií lamivudinem, má se zvážit přechod na jiný přípravek nebo přidání dalšího přípravku, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem podle léčebných pokynů, pokud při monoterapii lamivudinem zůstávají hladiny HBV DNA v séru detekovatelné po 24. týdnu léčby (viz bod 5.1).

Pro léčbu pacientů, kteří jsou zároveň nakaženi HIV a léčení lamivudinem nebo kombinací lamivudinu a zidovudinu, nebo je u nich tato léčba plánována, je nutno zachovat dávku lamivudinu předepsanou pro léčbu infekce HIV (obvykle 150 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se v důsledku snížené renální clearance zvyšují koncentrace lamivudinu v séru (AUC). Proto má být u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min sníženo dávkování. Jsou-li potřebné dávky menší než 100 mg, má se aplikovat Zeffix perorální roztok (viz tabulka 1 níže).

Tabulka 1: Dávkování přípravku Zeffix u pacientů se sníženou renální clearance.

Clearance kreatininu ml/min	První dávka přípravku Zeffix perorální roztok	Udržovací dávka jednou denně
30 až < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 až < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 až < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Dostupné údaje o pacientech podstupujících intermitentní hemodialýzu (méně než 4 hodiny nebo rovnající se 4 hodinám dialýzy dvakrát až třikrát týdně) ukazují, že po iniciální redukci dávky

lamivudinu podle clearance kreatininu po dobu probíhající dialýzy již nejsou další úpravy dávkování nutné.

Porucha funkce jater

Údaje o pacientech s poruchou funkce jater, včetně pacientů s terminální hepatopatií čekajících na transplantaci, ukazují, že porucha funkce jater nemá významný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Podle těchto údajů se pacientům s poruchou funkce jater, není-li provázena poruchou funkce ledvin, nemusí dávkování upravovat.

Starší pacienti

U starších pacientů nemá stárnutí doprovázené zhoršením funkce ledvin klinicky významný vliv na expozici lamivudinu, s výjimkou pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Zeffix u kojenců, dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4 a 5.1, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Zeffix lze užívat jak nalačno, tak s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exacerbace hepatitidy

Exacerbace v průběhu léčby

Spontánní exacerbace jsou u chronické hepatitidy B relativně časté a jsou charakterizované přechodným zvýšením hladin ALT v séru. Po započetí antivirové léčby může u některých pacientů dojít k přechodnému zvýšení hladin ALT v séru v souvislosti s tím, jak klesají v séru hladiny HBV DNA. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním tato zvýšení hladin ALT v séru nebyla obvykle doprovázena zvýšením koncentrací sérového bilirubinu ani příznaky jaterní dekompenzace.

Při prodloužené terapii byly identifikovány virové subpopulace HBV se sníženou citlivostí na lamivudin (YMDD-mutace viru HBV). U některých pacientů vede vznik YMDD mutace viru HBV k exacerbaci hepatitidy primárně prokázané zvýšením hodnot ALT v séru a znovu objevením se HBV DNA (viz bod 4.2). U pacientů, kteří mají YMDD mutaci HBV, se má zvážit na základě terapeutických doporučení přechod na jiný léčivý přípravek nebo přidání dalšího léčivého přípravku, který nevykazuje zkříženou rezistenci s lamivudinem (viz bod 5.1).

Exacerbace po ukončení léčby

U pacientů, kteří ukončili léčbu hepatitidy B, byla zaznamenána akutní exacerbace hepatitidy, která se obvykle prokazuje zvýšenou hladinou ALT v séru a znovu objevením se HBV DNA. V kontrolovaných klinických studiích fáze III s následným sledováním pacientů bez aktivní léčby byla incidence elevací ALT po léčbě (více než 3násobně ve srovnání s výchozími hodnotami) vyšší u pacientů léčených lamivudinem (21 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (8 %). Procento pacientů, u kterých došlo po ukončení léčby k elevacím ALT spolu s elevacemi bilirubinu, bylo však nižší a podobné v obou ramenech léčby (viz tabulka 3 v bodu 5.1). U pacientů léčených lamivudinem se většina elevací ALT po léčbě objevila mezi 8. a 12. týdnem po ukončení léčby. Většina případů odezněla spontánně, ale bylo pozorováno i několik fatálních případů. V případě, že se zastaví aplikace přípravku Zeffix, mají být pacienti pravidelně kontrolováni - jak klinicky, tak

laboratorním vyšetřováním funkce jater (ALT a hladiny bilirubinu), a to nejméně po dobu čtyř měsíců a dále podle toho, jak je to klinicky indikováno.

Exacerbace u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou

Příjemci transplantátů a pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou jsou více ohroženi aktivní virovou replikací. V důsledku minimální hepatální funkce u těchto pacientů může reaktivace hepatitidy po vysazení lamivudinu nebo snížením účinnosti v průběhu terapie přivodit těžkou i fatální dekompenzaci. Tito pacienti mají být během léčby pravidelně kontrolováni se zaměřením na klinické, virologické a sérologické parametry související s hepatitidou B, na hepatální a renální funkci a na antivirovou terapeutickou odezvu, a to minimálně každý měsíc, a je-li léčba z jakéhokoli důvodu zastavena, pak ještě nejméně 6 měsíců po léčbě. Pravidelně je nutné kontrolovat (minimálně) tyto laboratorní parametry: sérové ALT, bilirubin, albumin, dusík močovinový v krvi (BUN), kreatinin a tyto virologické parametry: antigeny HBV, protilátky proti HBV a pokud možno koncentrace HBV DNA v séru. Pacienti, u kterých se během léčby nebo po jejím zastavení objeví známky hepatální insuficience, mají být kontrolováni v adekvátně kratších časových intervalech.

Není dostatek údajů o tom, zda je u pacientů, u kterých se vyvinou známky rekurentní hepatitidy, prospěšné znovu zahájit terapii lamivudinem.

Mitochondriální dysfunkce

Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů. Hlavními hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie), metabolické poruchy (zvýšená hladina lipázy). Byly hlášeny některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). Neurologické poruchy mohou být přechodné nebo stálé. Každé dítě, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů a nukleotidů, musí být klinicky i laboratorně sledováno a v případě relevantních známek nebo příznaků musí projít úplným vyšetřením na možnou mitochondriální dysfunkci.

Pediatričtí pacienti

Lamivudin byl podáván dětem (2 roky a starším) a dospívajícím s kompenzovanou chronickou hepatitidou B. Avšak vzhledem k omezeným údajům se podávání lamivudinu těmto pacientům v současnosti nedoporučuje (viz bod 5.1).

Hepatitida delta nebo hepatitida C

Účinnost lamivudinu u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy delta nebo virem hepatitidy C nebyla stanovena a doporučuje se opatrnost.

Imunosupresivní léčba

Údaje o použití lamivudinu u HBeAg negativních pacientů (pre-core mutanty) a u pacientů souběžně léčených imunosupresivními režimy, včetně protinádorové chemoterapie, jsou omezené. Tito pacienti by měli lamivudin užívat s opatrností.

Monitorování

V průběhu léčby přípravkem Zeffix mají být pacienti pravidelně monitorováni. Sérové hladiny ALT a HBV DNA se mají monitorovat ve 3měsíčních intervalech a u HBeAg pozitivních pacientů se mají stanovovat každých 6 měsíců hodnoty HBeAg.

Současná infekce HIV

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří jsou současně léčeni lamivudinem nebo kombinací lamivudinu a zidovudinu nebo u nichž se plánuje zahájení takové léčby, má být zachována dávka lamivudinu předepsaná pro terapii infekce HIV (obvykle 150 mg dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými). U pacientů současně infikovaných HIV, u nichž není nutná antiretrovirová

farmakoterapie, existuje při použití samotného lamivudinu k terapii chronické hepatitidy B riziko mutace HIV.

Přenos hepatitidy B

O přenosu viru hepatitidy B na plod těhotných žen léčených lamivudinem jsou dostupné omezené údaje. Je třeba se řídit standardními doporučenými postupy pro imunizaci proti viru hepatitidy B u dětí.

Pacienty je nutné upozornit na to, že nebylo prokázáno, že by terapie lamivudinem snižovala riziko přenosu viru hepatitidy B na jiné osoby, a proto je i nadále nutné dodržovat příslušná preventivní opatření.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Zeffix se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími lamivudin, nebo přípravky obsahujícími emtricitabin (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Sacharosa

Pacienti se vzácnými vrozenými onemocněními, jako jsou intolerance fruktózy, glukózo-galaktózová malabsorpce a insuficience sacharázy-izomaltázy, by tento přípravek neměli užívat.

Diabetici musí být upozorněni na to, že každá dávka perorálního roztoku (100 mg = 20 ml) obsahuje 4 g sacharázy.

Propylparaben a methylparaben

Perorální roztok obsahuje propylparaben a methylparaben. Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně opožděnou).

Sodík

Perorální roztok obsahuje 58.8 mg (2,6 mmol) sodíku v jedné dávce (100 mg = 20 ml), což odpovídá 2,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Vzhledem k omezenému rozsahu metabolizace, k omezené míře vazby na plazmatické proteiny a k téměř úplné renální eliminaci intaktního léčiva je pravděpodobnost metabolických interakcí malá.

Lamivudin je eliminován převážně aktivní renální sekrecí organických kationtů. Je třeba brát v úvahu možnost interakcí s jinými souběžně aplikovanými léčivy, zejména těmi, jejichž hlavní eliminační cestou je aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému pro organické kationty; takovým léčivem je např. trimethoprim. Jiná léčiva (např. ranitidin, cimetidin) jsou tímto mechanismem eliminována jen zčásti a nebylo prokázáno, že by interagovala s lamivudinem.

U léčiv, která jsou převážně eliminována buď aktivní renální sekrecí organických aniontů nebo glomerulární filtrací, nejsou klinicky významné interakce s lamivudinem pravděpodobné. Souběžná aplikace kombinace trimethoprim/sulfamethoxazol v dávkách 160 mg/800 mg zvýšila expozici lamivudinu asi o 40 %. Lamivudin neměl vliv na farmakokinetiku trimethoprimu ani

sulfamethoxazolu. Úprava dávkování lamivudinu však není nutná, nejedná-li se o pacienta s poruchou funkce ledvin.

Při souběžné aplikaci lamivudinu se zidovudinem bylo pozorováno mírné (28%) zvýšení C_{max} zidovudinu, ale celková expozice tomuto léčivu (AUC) se významně nezměnila. Zidovudin neměl vliv na farmakokinetiku lamivudinu (viz bod 5.2).

Při souběžné aplikaci lamivudinu s alfa-interferonem se nevyskytly farmakokinetické interakce. U pacientů, kteří užívali lamivudin s běžně používanými imunosupresivy (např. s cyklosporinem A), nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí interakce. Formální interakční studie však nebyly provedeny.

Emtricitabin

Vzhledem k podobnosti se Zeffix nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako je např. emtricitabin. Zeffix také nemá být užíván s žádným jiným léčivým přípravkem, který obsahuje lamivudin (viz bod 4.4).

Kladribin

Lamivudin *in vitro* inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku snížení účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Sorbitol

Současné podání roztoku sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) s jednorázovou dávkou 300 mg lamivudinu (denní dávka pro dospělé infikované HIV) ve formě perorálního roztoku vedlo u dospělých k na dávce závislým snížením expozice lamivudinu (AUC_{∞}) o 14 %, 32 %, resp. 36 %, a C_{max} lamivudinu o 28 %, 52 %, resp. 55 %. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat chronického současného podávání přípravku Zeffix s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HBV, nelze-li se současnému chronickému podávání vyhnout.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie s lamivudinem na zvířatech ukázaly na vzestup raných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3). U lidí byl pozorován přestup lamivudinu placentou.

Více než 1 000 dostupných výstupů z registru užívání antiretrovirotik v těhotenství (Antiretroviral Pregnancy Registry) během prvního trimestru a více než 1 000 výstupů z užívání během druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují žádný malformační účinek a účinek na plod/novorozence. U méně než 1 % těchto žen byla léčena infekce HBV, u většiny byla léčena infekce HIV vyššími dávkami a další současnou léčbou. Zeffix lze užívat během těhotenství, je-li to klinicky potřebné.

U pacientek, které jsou léčeny lamivudinem a následně otěhotní, by se mělo uvažovat o možnosti vzniku rekurentní hepatitidy při ukončení léčby lamivudinem.

Kojení

Na základě výsledků pozorování u více než 200 párů matek s dítětem léčených pro infekci virem HIV bylo zjištěno, že sérové koncentrace lamivudinu u dětí kojených matkami, které se léčily pro infekci virem HIV, jsou velmi nízké (méně než 4 % koncentrací naměřených v mateřském séru) a postupně se snižují až na neměřitelné hodnoty v době, kdy kojené děti dosahují 24 týdnů věku. Celkové množství lamivudinu, které se vstřebá u kojených dětí, je velmi nízké, a proto je pravděpodobné, že toto množství lamivudinu má suboptimální antivirové účinky. Infekce hepatitidou B u matky není

kontraindikací pro kojení, pokud je u novorozence při porodu adekvátně provedena prevence nákazy infekční hepatitidou B. Nejsou důkazy o tom, že by nízká koncentrace lamivudinu v mateřském mléce vedla ke vzniku nežádoucích reakcí u kojených dětí. Proto je možné uvažovat o kojení dětí matkami, které jsou pro hepatitidu B léčeny lamivudinem, a vzít přitom v úvahu, jaké jsou výhody kojení pro dítě a jaké výhody přináší podávání lamivudinu kojící matce. V případě, že dojde k přenosu viru HBV z matky na dítě i přes adekvátní profylaxi, mělo by se zvážit přerušení kojení, aby se u dítěte snížilo riziko vzniku mutací viru HBV, které by vedly k rezistenci viru vůči lamivudin.

Fertilita

Reprodukční studie u zvířat neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců ani samic (viz bod 5.3).

Mitochondriální dysfunkce

In vitro i *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různý stupeň mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno upozornit, že během léčby lamivudinem byly hlášeny malátnost a únava. Při posouzení pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků lamivudinu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Výskyt nežádoucích účinků a laboratorních odchylek (s výjimkou zvýšené ALT a CPK, viz níže) byl podobný u pacientů léčených placebem a lamivudinem. Z nežádoucích účinků byly nejčastěji hlášeny: malátnost a únava, infekce respiračního traktu, faryngeální a tonzilární diskomfort, bolest hlavy, abdominální diskomfort a bolest, nevolnost, zvracení a průjem.

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí reakce jsou uvedeny níže podle orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvenční kategorie jsou přiřazeny jen těm nežádoucím reakcím, u kterých je alespoň možné uvažovat o příčinné souvislosti s lamivudinem. Frekvence výskytu je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie frekvencí přiřazené nežádoucím účinkům jsou založeny převážně na poznacích z klinických studií zahrnujících celkem 1 171 pacientů s chronickou hepatitidou B, kteří dostávali lamivudin v dávce 100 mg.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté	Zvýšení ALT (viz bod 4.4)
Exacerbace hepatitidy primárně prokázané zvýšením sérové hladiny ALT byly hlášené při léčbě a po vysazení lamivudinu. Většina případů spontánně odezněla, avšak velmi vzácně došlo k úmrtí (viz bod 4.4).	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	

Časté	Vyrážka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Zvýšení CPK
Časté	Svalové poruchy, včetně myalgie a křečí*
Není známo	Rhabdomyolýza

* Ve fázi III klinických studií nebyla frekvence rhabdomyolýzy zaznamenána v léčebné skupině s lamivudinem vyšší proti skupině s placebem.

Pediatrická populace

Na základě omezených údajů od dětí ve věku 2 až 17 let nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály oproti dospělým.

Další zvláštní populace

U pacientů infikovaných HIV byly hlášeny případy pankreatitidy a periferní neuropatie (nebo parestezie), třebaže jejich souvislost s léčbou lamivudinem nebyla jasně prokázána. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebyl pozorován rozdíl ve výskytu těchto projevů mezi pacienty léčenými lamivudinem a pacienty užívajícími placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Po akutním předávkování lamivudinem nebyly zjištěny specifické objektivní ani subjektivní příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpurná léčba. Jelikož lamivudin je odstranitelný dialýzou, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, třebaže to nebylo studováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF05.

Mechanismus účinku

Lamivudin je antivirotikum, které se ve všech testovaných buněčných liniích a u experimentálně infikovaných zvířat projevilo jako vysoce účinné proti viru hepatitidy B.

Lamivudin je infikovanými i neinfikovanými buňkami metabolizován na lamivudin-trifosfát (TP), který je vlastní účinnou formou výchozí látky. Intracelulární poločas lamivudin-trifosfátu v hepatocytech je *in vitro* 17 až 19 hodin. Lamivudin-trifosfát působí jako substrát HBV-virové polymerázy.

Inkorporaci lamivudin-trifosfátu do řetězce virové DNA s následným ukončením řetězce se znemožní další tvorba virové DNA.

Lamivudin-trifosfát neinterferuje s normálním buněčným metabolismem deoxynukleotidů a je jen slabým inhibitorem savčích DNA-polymeráz alfa a beta. Kromě toho má lamivudin-trifosfát jen malý vliv na obsah DNA v savčích buňkách.

V testech zaměřených na možné účinky léčiva na strukturu mitochondrií a na obsah a funkci mitochondriální DNA neměl lamivudin významné toxické účinky. Lamivudin má velmi nízký potenciál ke snížení obsahu mitochondriální DNA, neinkorporuje se trvale do mitochondriální DNA a nepůsobí jako inhibitor mitochondriální DNA-polymerázy gama.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zkušenosti u pacientů s HBeAg pozitivní CHB a kompenzovaným onemocněním jater

Jednoroční terapie lamivudinem v placebem kontrolovaných studiích významně potlačila replikaci HBV DNA [34 až 57 % pacientů mělo hodnoty nižší, než byl detekční limit analýzy (Abbott Genostics hybridizační testovací roztok, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizovala hodnoty ALT (40 až 72 % pacientů), navodila sérokonverzi HBeAg (ztrátu HBeAg a HBeAb s průkazem HBV DNA [s konvenční analýzou] u 16 až 18 % pacientů), zlepšila histologický nálezy (38 až 52 % pacientů mělo ≥ 2 body poklesu Knodellova skóre – index histologické aktivity [HAI]) a zpomalila progresi fibrózy (u 3 až 17 % pacientů) a progresi jaterní cirhózy.

Trvalá léčba lamivudinem po dobu dalších 2 let u pacientů, kterým selhalo dosažení HBeAg sérokonverze v úvodních jednoročních kontrolovaných studiích, vedla k dalšímu zlepšení přemostující fibrózy. Z pacientů s YMDD mutací viru HBV vykázalo 41/82 (50 %) pacientů zlepšení jaterního zánětu a 40/56 (71 %) pacientů bez YMDD mutace viru HBV vykázalo zlepšení. Zlepšení přemostující fibrózy bylo pozorováno u 19/30 (63 %) pacientů bez YMDD mutace a u 22/44 (50 %) pacientů s mutací YMDD. Pět procent (3/56) pacientů bez YMDD mutace a 13 % (11/82) pacientů s YMDD mutací vykázalo zhoršení zánětu jater ve srovnání se stavem před zahájením léčby. Progrese cirhózy byla pozorována u 4/68 (6 %) pacientů s YMDD mutací, zatímco progrese cirhózy nebyla pozorována u pacientů bez mutace.

V rozsáhlé terapeutické studii u asijských pacientů (NUCB3018) byl výskyt HBeAg sérokonverze a normalizace ALT na konci pětiletého léčebného období 48 % (28/58) a 47 % (15/32). HBeAg sérokonverze byla zvýšena u pacientů s elevací hladin ALT; 77 % (20/26) pacientů s ALT před léčbou > 2x ULN sérokonvertovalo. Na konci pěti let měli všichni pacienti hladiny HBV DNA, které nebyly detekovatelné, nebo nižší než hladiny před léčbou.

Další výsledky studie stavu YMDD mutace shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti po 5 letech podle YMDD stavu (asijská studie) NUCB3018.

<i>YMDD-mutace HBV</i>	Předmět %	
	YMDD ¹	Non-YMDD ¹
HBeAg sérokonverze		
- Všichni pacienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Pacienti se základní ALT $\leq 1x$ ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Pacienti se základní ALT > 2x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
neměřitelná HBV DNA		
- Základní ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Týden 260 ⁴		
negativní	8 (2/25)	0
pozitivní < základní	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitivní > základní	0	0

normalizované hodnoty ALT		
- Základní normální	28 (11/40)	33 (6/18)
nad normální	73 (29/40)	67 (12/18)
- Týden 260 normální	46 (13/28)	50 (2/4)
nad normální < základní	21 (6/28)	0
nad normální > základní	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ Pacienti označení jako pacienti s YMDD mutací byli v ≥ 5 % případů nositeli YMDD mutace viru HBV v kterémkoliv ročním časovém bodu v průběhu pětiletého období. Pacienti zařazení jako bez YMDD mutace byli v > 95 % případů nositeli divoké formy viru HBV ve všech ročních časových bodech v průběhu pětileté studie.

² Horní hranice normálu.

³ Roztok Abbott Genostics k hybridizačnímu testu (LLOD $< 1,6$ pg/ml).

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

Srovnávací data podle YMDD charakteru byla rovněž dostupná pro histologické hodnocení, ale pouze do tří let. U pacientů s YMDD mutací HBV 18/39 (46 %) mělo zlepšenou nekroinflamační aktivitu a 9/39 (23 %) vykazovalo zhoršení. U pacientů bez mutace mělo 20/27 (74 %) zlepšenou nekroinflamační aktivitu a 2/27 (7 %) měli tuto aktivitu zhoršenou.

V průběhu HBeAg sérokonverze jsou sérologická odpověď a remise klinických příznaků po vysazení lamivudinu obecně neměnné. Avšak mohou se vyskytovat recidivy sérokonverze. V dlouhodobých sledovacích studiích u pacientů, u kterých již došlo k sérokonverzi a ukončení léčby lamivudinem, došlo později k virologickému relapsu u 39 % ze všech sledovaných. Proto by v průběhu HBeAg sérokonverze pacienti měli být pravidelně sledováni, aby se zjistilo, zda je udržována sérologická a klinická odpověď. U pacientů, kteří nemají stálou sérologickou odpověď, by se mělo zvážit znovu podání léčby buď lamivudinem nebo alternativním antivirovým agens k opětovnému nabytí HBV klinické kontroly.

U pacientů sledovaných 16 týdnů po ukončení léčby v jednom roce bylo pozorováno zvýšení ALT častěji u jedinců léčených lamivudinem proti jedincům léčeným placebem. Srovnání vzestupu ALT po léčbě mezi týdny 52 a 68 u pacientů, kteří ukončili léčbu lamivudinem v 52. týdnu, a u pacientů léčených po celou dobu placebem ve stejných studiích, je uvedeno v tabulce 3. Poměr pacientů, u kterých došlo po léčbě k elevaci ALT ve spojitosti se zvýšením hladin bilirubinu, byl nízký a podobný jako u pacientů, kteří obdrželi lamivudin nebo placebo.

Tabulka 3: Zvýšení hladin ALT ve dvou placebem kontrolovaných studiích u dospělých.

Patologické výsledky	Pacienti se zvýšenou hladinou ALT/ pacienti pouze sledovaní*	
	Lamivudin	Placebo
ALT $\geq 2x$ základní hodnota	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT $\geq 3x$ základní hodnota [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT $\geq 2x$ základní hodnota a absolutní ALT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT $\geq 2x$ základní hodnota; a bilirubin $> 2x$ ULN \geq základní hodnota	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Jeden pacient může reprezentovat jednu nebo více kategorií.

[†] Porovnatelný se stupněm 3 podle WHO kritérií.

ULN = horní hranice normálních hodnot.

Zkušenosti u pacientů s HBeAg negativní CHB

Úvodní data ukazují, že účinnost lamivudinu je u pacientů s HBeAg negativní CHB stejná jako u pacientů s HBeAg pozitivní CHB, kdy má 71 % pacientů HBV DNA sniženu pod detekční limit, 67 % normalizaci ALT a 38 % zlepšení v HAI po jednom roce léčby. Po ukončení léčby lamivudinem

došlo u většiny pacientů (70 %) k návratu virové replikace. Údaje jsou získané ze studie prodloužené léčby HBeAg negativních pacientů (NUCAB3017), kteří byli léčeni lamivudinem. Po dvou letech léčby v této studii došlo k normalizaci ALT a nedetekovatelnosti HBV DNA u 30/69 (43 %) a 32/68 (47 %) pacientů a k zlepšení v nekroinflamačním skóre u 18/49 (37 %) pacientů. U pacientů bez YMDD mutace HBV bylo prokázáno u 14/22 (64 %) zlepšení nekroinflamačního skóre a u 1/22 (5 %) pacientů zhoršení ve srovnání s obdobím před léčbou. U pacientů s mutací bylo u 4/26 (15 %) prokázáno zlepšení nekroinflamačního skóre a u 8/26 (31 %) pacientů zhoršení ve srovnání s obdobím před léčbou. Ani v jedné skupině pacientů nedošlo k progresi cirhózy.

Frekvence vzniku YMDD mutace HBV a její vliv na odpověď na léčbu

Monoterapie lamivudinem vede k selekci YMDD mutace HBV přibližně u 24 % pacientů v průběhu jednoho roku léčby se zvýšením na 69 % po 5 letech léčby. Vývoj YMDD mutace HBV je u některých pacientů spojován se snížením léčebné odpovědi dokládané zvýšením hladin HBV DNA a elevací ALT proti předchozím hodnotám při léčbě, progresí příznaků a symptomů hepatitidy a/nebo zhoršením jaterních nekroinflamačních nálezů. Vzhledem k riziku YMDD mutace HBV není udržovací monoterapie lamivudinem vhodná u pacientů s detekovatelnou HBV DNA v séru po 24. týdnu léčby (viz bod 4.4).

Ve dvojité zaslepené studii u CHB pacientů s YMDD mutací HBV a kompenzovaným jaterním onemocněním (NUC20904) se sníženou virologickou a biochemickou odpovědí na lamivudin (n=95), vedlo přidání adefovir-dipivoxylu 10 mg jednou denně k pokračující léčbě lamivudinem 100 mg po dobu 52 týdnů k střednímu poklesu HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopií/ml ve srovnání se středním zvýšením o 0,3 log₁₀ kopií/ml u pacientů léčených monoterapií lamivudinem. K normalizaci hladin ALT došlo u 31 % (14/45) pacientů léčených kombinovanou terapií versus 6 % (3/47) pacientů léčených samotným lamivudinem. Parametry virologické suprese se u pacientů léčených kombinovanou léčbou v pokračovací studii NUC20917 udržely na stejných hodnotách v průběhu druhého roku léčby do 104. týdne léčby. U pacientů docházelo k pokračujícímu zlepšování odpovědi na léčbu, což se projevilo ve výsledcích virologických a biochemických vyšetření.

V retrospektivní studii určené ke zjištění faktorů zodpovědných za nárůst hladiny HBV DNA bylo 159 HBeAg-pozitivních pacientů asijského původu léčeno lamivudinem a sledováno v období mediánu téměř 30 měsíců. U pacientů s hodnotami HBV DNA vyššími než 200 kopií v 1 ml po době 6 měsíců (ve 24. týdnu) léčby lamivudinem byla 60% pravděpodobnost vzniku mutace YMDD viru HBV v porovnání s 8 % pacientů, u kterých byly hodnoty HBV DNA ve 24. týdnu léčby lamivudinem nižší než 200 kopií v 1 ml. Riziko vzniku mutace YMDD bylo 63 % oproti 13 % s mezní hodnotou 1 000 kopií v 1 ml (klinické studie NUCB3009 a NUCB3018).

Zkušenosti u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater

U pacientů s dekompenzovanou hepatopatií nebyly provedeny placebem kontrolované studie. Údaje z nekontrolovaných studií u této populace pacientů, jimž byl lamivudin podáván před transplantací jater, v jejím průběhu a po ní, prokázaly inhibiční účinek na hladiny HBV DNA v séru a normalizaci hodnot aminotransferázy. Pokračovala-li léčba lamivudinem po transplantacích, došlo ke snížení reinfekce HBV, k zvýšené ztrátě HBsAg positivity, a jednoleté přežití bylo v rozmezí 76 až 100 %.

Jak se vzhledem k současné imunosupresi očekávalo, byl výskyt YMDD mutace viru HBV po 52 týdnech léčby vyšší (36 % až 64 %) u pacientů po transplantaci jater než u imunokompetentních pacientů s CHB (14 % až 32 %).

40 pacientů (HBeAg negativních nebo HBeAg pozitivních) s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo rekurentní HBV infekcí po jaterní transplantaci a mutací YMDD bylo zařazeno do otevřeného ramene studie s názvem NUC20904. Přidání adefovir-dipivoxilu v dávce 10 mg jednou denně k terapii lamivudinem v dávce 100 mg po dobu 52 týdnů mělo za následek snížení počtu molekul HBV DNA (medián 4,6 log₁₀ kopií HBV DNA v 1 ml). Po jednom roce léčby bylo rovněž pozorováno zlepšení funkce jater. Tento stupeň suprese viru zůstal při podávání kombinované léčby během druhého roku léčby stejný do 104. týdne terapie (pokračovací studie NUC20917). U většiny pacientů se zlepšily ukazatele jaterních funkcí a v klinickém obraze byly nadále patrné výhody podávané farmakoterapie.

Zkušenosti u pacientů s CHB s pokročilou fibrózou nebo cirhózou

V placebem kontrolované studii u 651 pacientů s klinicky kompenzovanou chronickou hepatitidou B a histologicky ověřenou fibrózou nebo cirhózou snížila léčba lamivudinem (průměr trvání 32 měsíců) významně celkový rozsah progresse onemocnění (34/436, 7,8 % pro lamivudin versus 38/215, 17,7 % pro placebo, $p=0,001$), což bylo prokázáno významnou redukcí v poměru pacientů se zvýšeným Child-Pugh skóre (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) nebo ve vývoji hepatocelulárního karcinomu (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). Rychlost celkové progresse onemocnění v lamivudinové skupině byla vyšší pro jednotlivce s detekovatelnou YMDD mutací HBV DNA (23/209, 11 %) ve srovnání s těmi bez detekovatelné YMDD mutace HBV (11/221, 5 %). Avšak progresse onemocnění u jednotlivců s YMDD v lamivudinové skupině byla nižší než progresse onemocnění ve skupině s placebem (23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Potvrzená HBeAg sérokonverze se vyskytla u 47 % (118/252) jednotlivců léčených lamivudinem a 93 % (320/345) jednotlivců léčených lamivudinem se stalo HBV DNA negativními (VERSANT [verze 1], bDNA zkouška LLOD < 0,7 MEq/ml) v průběhu studie.

Zkušenosti u dětí a dospívajících

Lamivudin byl podáván dětem a dospívajícím s kompenzovanou CHB v placebem kontrolované klinické studii u 286 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Tato populace sestávala hlavně z dětí s velmi lehkou formou hepatitidy B. Dětem od 2 do 11 let byla podávána dávka 3 mg/kg jedenkrát denně (až do maximální denní dávky 100 mg). Dětem starším než 12 let byla podávána dávka 100 mg jednou denně. Tuto dávku je třeba v budoucnu potvrdit. Rozdíl v sérokonverzi HBeAg (HBeAg a ztráta HBV DNA spolu s detekcí HBeAb) mezi placebem a lamivudinem nebyl v této populaci statisticky významný [po jednom roce 13 % (12/95) pro placebo oproti 22 % (42/191) pro lamivudin; $p=0,057$]. Výskyt YMDD mutace HBV byl stejný jako u dospělých, v rozsahu od 19 % v 52. týdnu léčby až do 45 % u pacientů léčených kontinuálně 24 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamivudin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a normální hodnota jeho biologické dostupnosti po perorálním podání je u dospělých mezi 80 a 85 %. Průměrná doba (t_{max}) dosažení maximálních sérových koncentrací (C_{max}) po perorálním podání je kolem jedné hodiny. Po terapeutických dávkách, tj. 100 mg jednou denně, bývají hodnoty C_{max} v rozmezí 1,1 až 1,5 $\mu\text{g/ml}$; nejnižší hladiny na konci dávkovacího intervalu byly 0,015 až 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Užití lamivudinu spolu s jídlem mělo za následek delší t_{max} a nižší C_{max} (snížení až o 47 %). Celková míra absorpce lamivudinu (hodnocená podle AUC) však nebyla ovlivněna, takže lamivudin lze užívat jak s jídlem, tak nalačno.

Distribuce

Průměrný distribuční objem zjištěný ve studiích po nitrožilním podání je 1,3 l/kg. Lamivudin se v rozmezí terapeutických dávek vyznačuje lineární farmakokinetikou a vykazuje malou míru vazby na plazmatické proteiny (albumin).

Omezené údaje svědčí o tom, že lamivudin proniká do centrálního nervového systému a dostává se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrný poměr koncentrace lamivudinu v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 0,12.

Biotransformace

Lamivudin je z organismu odstraňován převážně renální exkrecí v intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí je u lamivudinu malá vzhledem k malému rozsahu (5 až 10 %) jeho hepatální biotransformace a k malé míře jeho vazby na plazmatické proteiny.

Eliminace

Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,3 l/hod/kg. Pozorovaný eliminační poločas činí 18 až 19 hodin. Převážná část lamivudinu se vylučuje v intaktní formě močí cestou glomerulární filtrace a aktivní sekrece (transportním systémem pro organické kationty). Renální clearance je zodpovědná za eliminaci přibližně 70 % lamivudinu.

Zvláštní skupiny pacientů

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že porucha funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min je nezbytné snížení dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater neovlivňuje farmakokinetiku lamivudinu. Omezené údaje získané u pacientů podstupujících transplantaci jater prokazují, že porucha funkce jater, pokud není provázána poruchou funkce ledvin, nemá významný vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Farmakokinetický profil lamivudinu u starších pacientů nasvědčuje tomu, že normální stárnutí s průvodním poklesem renálních funkcí nemá klinicky významný vliv na expozici lamivudinu, kromě pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na zvířatech nevyvolalo podání lamivudinu ve vysokých dávkách podstatnou orgánovou toxicitu. Při nejvyšších dávkách byly pozorovány nepříliš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasou sníženou hmotností jater. Jako efekty, jež by nejspíše mohly mít klinický význam, byly identifikovány poklesy počtu erytrocytů a neutrofilů. Tyto příhody byly zřídka pozorovány v klinických studiích.

Lamivudin nebyl mutagenní v testech na bakteriích, avšak - podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy - vykázal mutagenní účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu myšího lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách způsobujících plazmatické koncentrace přibližně 60krát až 70krát vyšší, než jsou předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagenní působení lamivudinu *in vitro* nebylo potvrzeno testy *in vivo*, usuzuje se, že by lamivudin pro pacienty neměl představovat genotoxické riziko.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu ani ovlivnění samčí nebo samičí fertility. Při podání březím králíčkům samicím v expozičních hladinách srovnatelných s hladinami dosaženými u lidí způsobuje lamivudin časnou embryonální letalitu, u potkanů ani při velmi vysoké systémové expozici však tyto účinky nemá.

V dlouhodobých testech na kancerogenitu lamivudinu u potkanů a myši nebyly prokázány žádné známky kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa (20%, w/v)
Methylparaben (E218)
Propylparaben (E216)
Kyselina citronová
Propylenglykol (E1520)
Dihydrát natrium-citrátu
Umělé jahodové aroma
Umělé banánové aroma
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující lahvičku z matného bílého polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Tato lahvička obsahuje 240 ml perorálního roztoku lamivudinu. Součástí balení je také polyethylenový adaptér pro aplikátor a 10ml perorální aplikátor, který se skládá z polypropylenového barelu (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

Perorální dávkovací aplikátor je určen k přesnému měření předepsané dávky perorálního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/114/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. července 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

23/09/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>