

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeffix 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Potahovaná tableta karamelové barvy, potahovaná, podlouhlého bikonvexního tvaru o rozměrech přibližně 11 mm x 5 mm, na jedné straně vyraženo označení „GX CG5“.

## 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
<b>30 až &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 až &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 až &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix perorální roztok obsahuje 5 mg/ml lamivudinu.

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 provázána 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 močoviny 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.

#### Pediatrickí 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

Přípravek Zeffix obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez 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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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 přerušování kojení, aby se u dítěte snížilo riziko vzniku mutací viru HBV, které by vedly k rezistenci viru vůči lamivudinu.

##### 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 poznatcích z klinických studií zahrnujících celkem 1 171 pacientů s chronickou hepatitidou B, kteří dostávali lamivudin v dávce 100 mg.

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Trombocytopenie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Angioedém
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi časté	Zvýšení ALT (viz bod 4.4)
Exacerbace hepatitidy primárně prokázané zvýšením sérové hladiny ALT byly hlášeny při léčbě a po vysazení lamivudinu. Většina případů spontánně odezněla, avšak velmi vzácně došlo k úmrtí (viz bod 4.4).	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Časté	Vyrážka, svědění
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Zvýšení CPK
Časté	Svalové poruchy, včetně myalgie a křečí*
Není známo	Rhabdomyolýza

\* Ve fázi III klinických studií nebyla frekvence rhabdomyolýzy zaznamenaná 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 žádné jiné specifické známky nebo 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 podpůrná 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.

Inkorporací 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 nále (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 přemostujících



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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Horní hranice normálu.

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

<sup>4</sup> 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 %) vykázalo 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 <sup>†</sup>	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.

<sup>†</sup> 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 sniženou 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 log<sub>10</sub> kopií/ml ve srovnání se středním zvýšením

o 0,3 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> 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 progresu 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 progresu 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 progresu onemocnění u jednotlivců s YMDD v lamivudinové skupině byla nižší než progresu 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  $< 50 \text{ ml/min}$  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  $< 50 \text{ ml/min}$  (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 občasnou 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 myšního 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 králíciím 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**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa  
Oxid titaničitý  
Makrogol 400  
Polysorbát 80  
Žlutý oxid železitý (syntetický)  
Červený oxid železitý (syntetický)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahující 28 nebo 84 potahovaných tablet v dvoufóliových blistrech, laminovaných polyvinylchloridem.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **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/1/99/114/001  
EU/1/99/114/002

## **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>