

Збирен извештај за особините на лекот Zeffix/Зефикс

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Zeffix/ Зефикс 100 mg филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета содржи 100 mg ламивудин.

За целосна листа на ексципиенси погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолтеникаво-кафеавкасто пребоени, филм-обложена таблета, во форма на капсула, биконвексна при што на едната страна имаат врежано "GX CG5", со приближни димензии 11 mm x 5 mm.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Zeffix е индициран за лекување на хроничен хепатитис Б кај возрасни пациенти со:

- Компензирано заболување на хепарот со доказ за активна вирусна репликација, перзистентно покачени вредности на аланин аминотрансфераза (ALT) во серумот и хистолошки доказ за активна хепатална инфламација и/или фиброза. Започнување со третман на ламивудин треба да се земе во предвид само ако користењето на друг антивирусен лек со повисока генетска бариера не е расположив или соодветен (види дел.5.1).
- Декомпензирано заболување на хепарот во комбинација со втор лек без вкрстена резистентност на ламивудин (види дел 4.2).

4.2 Дозирање и метод на администрација

Терапијата со Zeffix треба да ја започне лекар кој има искуство во третирање на хроничен хепатитис Б.

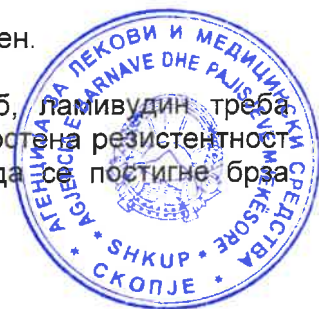
Дозирање

Возрасни: препорачаното дозирање на Zeffix е 100 mg еднаш на ден.

Кај пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб, ламивудин треба секогаш да се користи во комбинација со втор лек, каде нема вкрстена резистентност на ламивудин, за да се намали ризикот од резистентност и да се постигне брза вирусна супресија.

Времетраење на лекувањето:

Оптималното време на третман е непознато.



- Кај пациенти со HBeAg позитивни хроничен хепатитис Б (CHB), без цироза, третманот треба да се администрира најмалку 6-12 месеци по потврдување на HBeAg сероконверзијата (исчезнување на HBeAg и HBV DNK со детекција на HBeAg) за да се намали ризикот од вирусолошки релапс или барем до настапување на HBeAg сероконверзија или кога постои губиток на ефикасноста (види дел 4.4). Серумскиот ALT и HBV DNA вредностите треба да се следат редовно по прекинување со третманот за да се детектира било кој закаснет вирусолошки релапс.
- Кај пациенти кои се HBeAg негативни CHB (пре-јадрени мутанти), без цироза, третманот треба да се администрира најмалку до HBs сероконверзија или кога постои доказ за губење на ефикасноста. Со пролонгиран третман, се препорачува редовна проценка за да се потврди дека продолжувањето на селектираната терапија е погодна за пациентот.
- Кај пациенти со декомпензирана хепатална болест или цироза и пациенти кои имаат трансплантација на хепар не се препорачува прекин на лекувањето (видете дел 5.1).

Ако се прекине со земањето на ламивудин, треба да се вршат периодични прегледи на пациентите за евентуално утврдување на рекурентен хепатитис (видете го делот 4.4)

Клиничка резистентност:

Кај пациенти кои се или HBeAg позитивни или HBeAg негативни CHB, развивањето на YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) мутантен HBV може да резултира со намалување на терапевтскиот одговор на ламивудин, индициран со покачување на HBV DNA и ALT од претходни вредности за време на третманот. За да се намали ризикот од резистентност кај пациенти кои примаат монотерапија со ламивудин, промена на терапијата или додавање на дополнителен лек кој нема вкрстена резистентност на lamivudine, базирано на терапевтските водичи треба да се земе во предвид доколку серумскиот HBV DNA останува детектабилен на или по 24 недели од третманот. (види дел 5.1).

За лекување на пациентите ко-инфицирани со ХИВ кои во моментот примаат или планираат да примаат ламивудин или комбинација ламивудин-зидовудин, треба да се задржи дозата на ламивудин која е препишана за ХИВ инфекцијата (обично 150 mg/двапати на ден во комбинација со други антиретровирусни средства).

Посебни популации

Ренално оштетување:

Серумските концентрации на ламивудин (AUC) се покачени кај пациенти со умерено до тешко ренално оштетување, поради намалениот ренален клиренс. Затоа, дозата треба да биде намалена кај пациенти со креатинин клиренс < 50 ml / min. Кога се потребни дози под 100 mg, треба да се употребува Zeffix перорален раствор (видете ја табела 1 подолу).

Табела 1. Дозирање на Zeffix кај пациенти со намален ренален клиренс

Креатинин клиренс ml/min	Прва доза на Zeffix перорален раствор*	Доза на одржување еднаш 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 раствор содржи 5 mg/ml ламивудин.



Податоците кои се достапни кај пациенти на интермитентна хемодијализа (≤ 4 часа дијализа 2-3 пати неделно), укажуваат дека по иницијално намалување на дозата на ламивудин, за корекција на креатинин клиренсот на пациентот, не се потребни понатамошни прилагодувања на дозата додека се пациентите на дијализа.

Хепатално оштетување:

Податоците добиени кај пациенти со хепатално оштетување, вклучително оние со краен стадиум на хепатална болест кои чекаат трансплантација, покажуваат дека хепаталната дисфункција нема значајно влијание на фармакокинетиката на ламивудин. Врз база на овие податоци, кај пациентите со хепатално оштетување, освен ако не постои и ренално оштетување, не е потребно прилагодување на дозата.

Повозрасни

Кај повозрасни пациенти, вообичаеното стареење со пропратен пад на реналната функција нема значителен клинички ефект на изложеноста на ламивудин, освен кај пациенти со креатинин клиренс < 50 ml/min.

Педијатриска популација:

Безбедноста и ефикасноста на Zeffix кај доенчиња, деца и адолесценти под 18 годишна возраст не била утврдена. Моментално расположливите податоци се опишани во дел 4.4 и 5.1 но не може да се изведат перпораки за дозирање.

Начин на администрација

За перорална употреба.

Zeffix може да се зема со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанца или на било кој од ексипиенсите, од листата во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост при употребата

Егзацербација на хепатитис

Егзацербации за време на третман:

Спонтани егзацербации кај хроничен хепатитис Б се релативно чести и се карактеризираат со транзиторно зголемување на серумскиот ALT. По иницирање на антивирусна терапија, серумскиот ALT може кај некои пациенти да се зголеми бидејќи опаѓаат серумските вредности на HBV DNA. Кај пациенти со компензаторно заболување на хепарот, зголемувањето на серумскиот ALT главно не бил придружен со зголемувањето на серумскиот билирубин или знаци на хепатална декомпензација.

Со продолжена терапија се идентификувани вирусни субпопулации на HBV со намалена осетливост на ламивудин (YMDD мутант на HBV). Кај некои пациенти развивањето на YMDD мутант на HBV може да доведе до егзацербација на хепатитисот, првично детектиран со покачување на серумскиот ALT и повторно појавување на HBV DNK (види дел.4.2). Кај пациенти со YMDD мутант на HBV, замена на терапијата или додавање на алтернативен агент без вклетена резистентност на ламивудин базирана на терапевтските водичи, треба да се земе во предвид (види дел 5.1).

Егзацербации по прекинување на третманот:

Акутна егзацербација на хепатитис била забележана кај пациенти кои за прекинале хепатитис Б терапијата и вообичаено се манифестира со покачување на ALT



вредностите и повторно појавување на HBV DNA. Во контролирана студија, фаза III, каде немало активен третман по прекинувањето на терапијата инциденцата на покачување на вредностите на ALT по завршување на третманот (повеќе од 3 пати од базичните) била повисока кај ламивудин третираниите пациенти (21%) споредени со тие кои примале плацебо (8%). Сепак соодносот на пациенти кои по третман имале покачувања поврзани со покачувањето на билирубин бил низок и сличен во двете третирани групи. Види табела 3 во дел 5.1 за повеќе информации во врска со фреквенцијата на ALT елевацијата по третманот. За ламивудин третираниите пациенти, главнината на пост-оперативниот третман ALT елевациите се појавиле помеѓу 8 и 12 недела од третманот. Повеќето несакани ефекти биле самолимитирачки, сепак биле забележани и фатални случаеви. Ако се прекине со земањето на Zeffix, пациентите треба периодично да се надгледуваат и клинички и со проценка на серумските функционални тестови за црниот дроб (нивоа на ALT и билирубин), во тек на барем четири месеци, а потоа како што е клинички индицирано.

Егзацербација кај пациенти со декомпензирана цироза:

Пациенти со трансплантација и пациентите со декомпензирана цироза имаат поголем ризик од активна вирална репликација. Поради маргиналната хепатална функција кај овие пациенти, реактивацијата на хепатитисот по прекилот на терапијата со ламивудин, како и намалување на ефикасноста за време на третманот, може да индуцира тешка и дури и фатална декомпензација. Кај овие пациенти треба да бидат мониториран клиничките, вирусолошките и серолошките параметри поврзани со хепатитис Б, хепаталната и реналната функција и антивирусниот одговор во текот на лекувањето (најмалку секој месец) и ако лекувањето се прекине поради која било причина, најмалку 6 месеци по лекувањето. Меѓу лабораториските параметри кои треба да се мониторираат се (како минимум): серумска ALT, билирубин, албумин, уреа азот во крвта, креатинин и вирусолошки статус: HBV антиген/антитело и серумски концентрации на HBV DNK, ако тоа е можно. Пациентите кои имаат знаци на хепатална инсуфициенција за време или по третманот треба да се мониторираат почесто, како што е соодветно.

Кај пациенти каде постои доказ за појава на рекурентен хепатитис по третман, не постојат доволно податоци за користа од повторното воведување на терапијата со ламивудин.

Митохондрална дисфункција

Нуклеотидните и нуклеозидните аналози демонстрирале *in vitro* and *in vivo* различен степен на митохондрално оштетување. Забележана е митохондрална дисфункција кај деца изложени *in utero* и по породување со нуклеозидни аналози. Главните пријавени несакани настани биле хематолошки пореметувања (анемија, неутропенија), метаболни пореметувања (хиперлипидемија). Некои закаснато започнати невролошки пореметувања биле пријавени (хипертонија, конвулзија, абнормално однесување). Невролошките пореметувања може да бидат транзиторни или перманентни. Секое дете изложено *in utero* на аналози на нуклеозиди и нуклеотиди, треба да се следи клинички и лабораториски и да се испита евентуална митохондријална дисфункција во случаеви кога постојат релевантни знаци или симптоми.

Педијатриски пациенти

Ламивудин бил администриран кај деца (2 години и постари) и адолесценти со компензиран хроничен хепатитис Б. Сепак, поради лимитираноста на податоците, моментално не се препорачува администрација на ламивудин кај оваа популација на пациенти (видете во дел 5.1).

Делта хепатитис или хепатитис Ц

Досега, не постојат податоци за ефикасноста на ламивудин кај пациенти кај кои постои и ко-инфекција со делта хепатитис или хепатитис Ц и се советува внимателност.



Имуносупресивен третман

Постои ограничен број податоци за употребата на ламивудин кај HBeAg (пре-јадрени мутанти) и кај пациенти кои истовремено примаат имуносупресивна терапија, вклучително хемотерапија за рак. Ламивудин треба да се користи со внимание кај овие пациенти.

Надгледување / Мониторирање

За време на третманот со Zeffix пациентите треба редовно да се мониторираат. Серумски АЛТ вредности и HBV DNA вредности треба да се мониторираат во временски интервал од 3 месеци и кај HBeAg позитивни пациенти HBeAg треба да се проценуваат секои 6 месеци.

ХИВ ко-инфекција

За лекување на пациентите ко-инфицирани со ХИВ кои во моментот примаат или планираат да примаат ламивудин или комбинација ламивудин-зидовудин, треба да се задржи дозата на ламивудин која е препишана за ХИВ инфекцијата (обично 150 mg/два пати на ден во комбинација со други антиретровирусни лекови). За пациентите со ко-инфекција со ХИВ на кои не им е потребна антиретровирусна терапија, постои ризик од ХИВ мутација при користење само на ламивудин за третман на хроничен хепатитис Б.

Трансмисија на хепатитис Б

Постојат лимитирани информации за трансмисија на вирусот на хепатитис Б од мајката на фетусот кај бремена жени кои се лекуваат со ламивудин. Треба да се следат стандардните процедури кои препорачуваат имунизација против вирусот на хепатитис Б кај новороденчиња.

Пациентите треба да се информираат дека не е докажано дека терапијата со ламивудин го намалува ризикот од трансмисија на вирусот на хепатитис Б на други лица и затоа, и понатаму треба да се преземаат соодветни мерки на претпазливост.

Интеракција со други лекови

Zeffix не треба да се зема со други лекови кои содржат ламивудин или лекови кои содржат емтрицитабин. (видете дел 4.5)

Не се препорачува комбинација на ламивудин со кладрибин (видете дел 4.5)

Ексципиенси

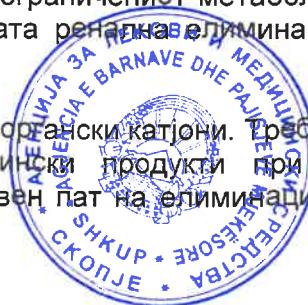
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) на една таблета, што во суштина значи "без натриум"

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни пациенти.

Веројатноста за метаболни интеракции е ниска, поради ограничениот метаболизам и врзувањето за плазматските протеини и скоро целосната ренална елиминација на непроменета супстанција.

Ламивудин главно се елиминира со активна секреција на органски катјони. Треба да се разгледа можноста за интеракции со други медицински продукти при нивна истовремена администрација, особено кога нивниот главен пат на елиминација е со



активна ренална секреција преку органскиот катјонски транспортен систем, на пример триметоприм. Други медицински продукти (на пр. ранитидин, циметидин) се елиминираат само делумно преку овој механизам и покажано е дека немаат интеракција со ламивудин.

Супстанците кои главно се екскретираат или преку активниот органски анјонски пат или по пат на гломеруларна филтрација не е веројатно да имаат клинички значајни интеракции со ламивудин. Администрацијата на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg ја зголемила експозицијата на ламивудин за околу 40%. Ламивудин немал ефект на фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Сепак, освен ако пациентот нема ренално оштетување, не е потребно прилагодување на дозата на ламивудин.

Забележано е благо покачување во C_{max} (28%) на зидовудин кога се администрира со ламивудин. Сепак, севкупната експозиција (AUC) не е значително променета. Зидовудин немал ефект на фармакокинетиката на ламивудин (видете дел 5.2).

Ламивудин нема фармакокинетска интеракција со алфа-интерферон при истовремена администрација на двата лека. Не беа забележани клинички значајни несакани интеракции кај пациенти кои примаат ламивудин истовремено со вообичаено користените имunosупресивни лекови (на пр. циклоспорин А). Сепак, не се спроведени формални студии за интеракции.

Емтрицитабин

Поради сличности, Zeffix не треба да се употребува паралелно со други аналози на цитидин, како што е емтрицитабин. Исто така, Zeffix не треба да се употребува со други лекови кои содржат ламивудин (видете дел 4.4.)

Кладрибин

In vitro ламивудин ја инхибира интрацелуларната фосфорилација на кладрибинот, така што во случај на клинички комбинации може да дојде до потенцијален ризик од губење на ефикасноста на кладрибинот. Некои клинички истражувања укажуваат на можната интеракција помеѓу ламивудин и кладрибин. Следствено, не се препорачува конкоминантна употреба на ламивудин и кладрибин (видете дел 4.4).

Сорбитол

Истовремената администрација на раствор на сорбитол (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) со единечна доза од 300 mg (дневна доза за возрасни за третман на HIV) на lamivudine перорален раствор, резултира со дозно зависно намалување од 14%, 32% и 36% на изложувањето на lamivudine (AUC_{∞}) и 28%, 52% и 55% на C_{max} на lamivudine кај возрасни. Кога е возможно, избегнувајте истовремена администрација на Zeffix со лекарства кои содржат сорбитол или други поли-алкохоли или моносахаридни алкохоли (на пр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол), кои делуваат осмотски. Имајте во предвид почесто следење на вредностите HBV кога хроничната ко-администрација не може да се избегне.

4.6 Фертилност, бременост и доење

Бременост:

Студии изведени кај животни со lamivudine покажале зголемена смртност во раната ембрионална фаза кај зајаци, но не и кај стаорци (види дел 5.3). Минување или трансфер на lamivudine низ плацентата е забележано кај луѓе.

Од расположливите податоци кај луѓе забележани во регистарот за антиретровирусна терапија при бременост со повеќе од 1000 регистрации од првото тромесечије и повеќе од 1000 регистрации од второто и третото тромесечије, забележано е дека



нема малформации и фето/неонатални несакани дејства. Помалку од 1% од тие жени биле третирани заради HBV, а повеќето биле третирани заради HIV со повисоки дози и со други леакрства истовремено. Zeffix може да се користи за време на бременост, доколку има клиничка потреба.

Кај пациентки кои биле третирани со ламивудин и забремениле потоа треба да се следи веројатноста од појава на рекурентен хепатитис при прекинување со ламивудин.

Доење

Базирано на повеќе од 200 третирани парови мајка/дете за ХИВ, серумските концентрации на ламивудин кај доенчињата на мајки третирани со ХИВ, се многу ниски (помалку од 4% од серумските концентрации на мајката) и прогресивно се намалуваат до немерливи вредности кога доенчињата доаѓаат на возраст од 24 недели. Вкупното количество на ламивудин внесено кај доенчињата е многу ниско и затоа е веројатно да резултира со изложувања кои имаат субоптимален антивирусен ефект. Мајчинскиот хепатитис Б не е контраиндикација за доење доколку новороденчето адекватно се менаџира со хепатитис Б превенција на раѓањето и не постојат докази дека ниските концентрации на ламивудин во хуманото млеко доведуваат до несакани реакции кај доенчињата. Затоа може да се размислува за доење кај мајки кои користат ламивудин за HBV земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата кај мајката. Таму каде има мајчинската трансмисија на HBV наспроти адекватната профилакса, треба да се има во предвид прекинување со доењето за да се намали ризикот од појава на ламивудине резистентни мутанти кај децата.

Фертилитет

Репродуктивните студии кај животни покажале дека нема ефект на машкиот или женскиот фертилитет (види дел 5.3).

Митохондријална дисфункција

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози покажале *in vitro* и *in vivo* дека предизвикуваат различен степен на митохондријално оштетување. Забележани се случаи на митохондријална дисфункција кај деца изложени *in utero* и/или по раѓање со нуклеозидни аналози (види дел 4.4).

4.7 Ефекти на способноста за возење и ракување со машини

На пациентите треба да им се укаже дека се пријавени случаи на слабост и замор при лекување со ламивудин. Кога се разгледува способноста на пациентот да управува со моторно возило или со машина, треба да се имаат во предвид клиничката состојба на пациентот, како и несаканите реакции / дејства од ламивудин.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Инциденцата на несакани дејства и лабораториските абнормалности (со исклучок на покачувањето на ALT и CPK, види подолу) биле слични помеѓу пациентите третирани со плацебо и ламивудин. Најчесто пријавени несакани дејства биле умор и чувство на малаксаност, инфекции на респираторниот тракт, нелагодност во грлото и тонзилите, главоболка, абдоминална нелагодност и болка, лошење, повраќање и дијареа.

Табела на несакани дејства



Несаканите дејства се наведени подолу, поделени по органски системи и фреквенција. Категории на фреквенции се назначени за сите оние несакани дејства кои и во најмала можност може да се поврзат со ламивудин. Фреквенциите се дефинирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$) и непознати (фреквенцијата не може да се пороци од расположливите податоци).

Фреквенционите групи поврзани со несаканите дејства се базираат главно од клиничките испитувања кој вклучува вкупен број од 1171 пациент со хроничен хепатитис Б кои се на терапија со ламивудин 100 mg.

Нарушувања во крвниот и лимфниот систем	
Непознати:	тромбоцитопенија
Метаболни и нутритивни нарушувања	
Многу ретки	лактатна ацидоза
Пореметувања во имуниот систем	
Ретки:	ангиоедема
Хепатобилијарни нарушувања:	
Многу чести:	покачување на ALT (види дел 4.4)
Егзацербација на хепатитис, примарно детектиран со серумско покачување на ALT се пријавени за време на третман и по прекинување со ламивудин. Многу несакани дејства се само-лимитирани, иако многу ретко се забележани и фатални исходи (види секција 4.4.)	
Кожни и поткожни нарушувања	
Чести:	раш, јадеж (свраб)
Нарушувања на мускулноскелетно, сврзно и коскено ткиво	
Чести:	покачување на СРК
Чести:	мускулни пореметувања, вклучувајќи мијалгија и грчеви*
Непознати:	рабдомиолиза

*Во фаза III од студиите забележаната фреквенција во групата третирана со ламивудин не била поголема од таа во плацебо групата.

Педијатриска популација

Поради ограничени податоци за деца помеѓу 2 и 17-годишна возраст, не се идентификувани мерки на претпазливост споредено со оние за возрасни.

Останата посебна популација

Кај пациенти со ХИВ инфекција забележана е појава на случаи на панкреатитис и периферна невропатија (или парестеџија). Кај пациенти со хроничен хепатитис Б не е забележана разлика во инциденцата на овие појави кај пациентите третирани со плацебо и со ламивудин.

Пријавување на несакани дејства

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не се утврдени специфични знаци или симптоми по акутно предозирање со ламивудин, освен оние кои се наведени како несакани реакции.



Ако дојде до примање на прекумерна доза, пациентот треба да се надгледува и кога тоа е потребно, да се примени стандарден супортивен третман. Бидејќи ламивудин се дијализира, во третманот на прекумерната доза треба да се користи континуирана хемодијализа, иако ова досега не е испитувано.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група – Антивиروتик за системска употреба, нуклеозиден и нуклеотиден реверзибилен транскриптаза инхибитор, АТС код: J05AF05.

Механизам на дејство

Ламивудин е антивирален агенс кој е активен кон вирусот на хепатитис Б во сите тестирани клеточни линии и кај експериментално инфицираните животни.

Ламивудин се метаболизира и во инфицираните и во неинфицираните клетки до дериватот трифосфат (ТР), кој е активната форма на соединението од кое потекнува. Интрацелуларниот полуживот на трифосфатот во хепатоцитите е 17-19 часа *in vitro*. Ламивудин-ТР делува како супстрат за виралната полимераза на HBV.

Формирањето на вирална ДНК е блокирано со вградување на ламивудин-ТР во ланецот и последователен прекин на ланецот.

Ламивудин-ТР не интерферира со нормалниот клеточен деоксинуклеотиден метаболизам. Тој е и само слаб инхибитор на алфа и бета ДНК полимеразите кај цицачите. Понатаму, ламивудин-ТР во мала мерка делува на составот на ДНК во клетката кај цицачите.

Во одредувања кои се однесуваат на потенцијалните ефекти на супстанцата врз митохондријалната структура и составот и функцијата на ДНК, ламивудин не покажал забележливи токсични ефекти. Тој има многу мал потенцијал за намалување на содржината на митохондријалната ДНК, не се вградува перманентно во митохондријалната ДНК и не делува како инхибитор на гама полимеразата на митохондријалната ДНК.

Клиничка ефикасност и безбедност

Искусството кај пациенти со HBeAg позитивни CHB и со компензирано заболување на хепар: Во контролирани студии, 1 година со терапија на ламивудин значително е супримирана HBV ДНК репликацијата [34-57 % од пациентите биле под детектираните граници (Abbot Genostics хибридациски раствор, LLOD < 1.6 pg/ml)], нормализирани вредности на ALT (40-72% од пациентите), индуцирана HBeAg сероконверзија (губење на HBeAg и HBeAb детекција со губење на ХБВ ДНК [кај конвенционално испитување], 16-18 % од пациентите), подобрена хистологија (38-52% од пациентите имаат ≥ 2 точки намалување во индексот на Knodell Histologic Activity Index [HAI] и намалена прогресија на фиброза (во 3-17 % од пациентите) и прогресија до цироза.

Континуиран третман со ламивудин со додатни 2 години кај пациенти каде не се постигнала HBeAg сероконверзија во иницијалната прва година од контролираната студија, резултирало со понатамошното подобрување во надминување на фиброзата. Кај пациенти со YMDD мутантен HBV, 41/82 (50%) од пациентите имале подобрување на хепаталната инфламација и 40/56 (71%) од пациентите без YMDD мутантен HBV имале подобрување.



Подобрување на фиброзата се појавува во 19/30 (63%) од пациентите без YMDD мутант и кај 22/44 (50%) од пациентите со варијантата. Пет проценти (3/56) од пациентите без YMDD мутант и 13% (11/82) од пациентите со YMDD мутант покажале влошување во хепаталната инфламација споредено со пред-третманот. Прогресија до цироза се појавува во 4/68 (6%) од пациентите со YMDD мутант, каде ниту еден пациент без варијантата не проградирало до цироза.

Во студија со продолжен третман кај азиски пациенти (NUCB 3018) стапката на HBeAg сероконверзија и ALT стапка на нормализација на крајот на 5 годишниот период на третман била 48% (28/58) и 47%(15/32), соодветно. HBeAG сероконверзијата била покачена кај пациенти со покачени вредности на ALT; 77% (20/26) од пациентите со вредности, перд третманот, на ALT > 2 x ULN сероконверзирани. На кројот од петте години, сите пациенти имале HBV DNK вредности кои не можеле да се детектираат или пониски вредности од пред почеток на третманот.

Понатамошни резултати од студијата со YMDD мутантен статус се сумирани во табела 2.

Табела 2: 5 годишни резултати за ефикасност кај YMDD статус (Азиска студија) NUCB3018

		Субјекти, % (бр.)		
YMDD мутантен HBV статус		YMDD ¹	Нон - YMDD ¹	
<u>HBeAG сероконверзија</u>				
Сите пациенти	38	(15/40)	72	(13/18)
Базичен АЛТ ≤ 1 x ULN ²	9	(1/11)	33	(2/6)
Базичен АЛТ > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
<u>Недетектирани HBV ДНК</u>				
-базичен ³	5	(2/40)	6	(1/18)
-260 ⁴ Недела				
Негативен	8	(2/25)	0	
Позитивен < базичен	92	(23/25)	100	(4/4)
Позитивен > базичен	0		0	
<u>ALT нормализација</u>				
-Базичен				
Нормален	28	(11/40)	33	(6/18)
Над нормален	73	(29/40)	67	(12/18)
-260Недела				
Нормален	46	(13/28)	50	(2/4)
Над нормалното < базичен	21	(6/28)	0	
Над нормалното > базичен	32	(9/28)	50	(2/4)

1. Пациенти означени како YMDD мутант биле тие со ≥ 5% YMDD мутант во било која годишница за време на 5 годишниот период. Пациенти категоризирани како нон-YMDD мутант биле тие со > 95% див тип на HBV кај сите годишници за време на 5 годишниот студијски период.
2. Горна граница на нормалата
3. Abbot Genecetics solution hybridization assay (LLOD< 1.6 pg/ml)



4. Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml).

Споредбени податоци согласно со YMDD статусот биле расположливи за хистолошка проценка но само до 3 години. Кај пациенти со YMDD мутантен HBV, 18/39 (46%) имале подобрување во некроинфламаторната активност и 9/39 (23%) имале влошување. Кај пациенти без мутант, 20/27 (74%) имале подобрувања во некроинфламаторните активности и 2/27 (7%) имале влошувања.

Следејќи ја HBeAg сероконверзијата, серолошки одговор и клиничка ремисија се воглавно трајни по прекинување со ламивудин. Сепак, релапс кој следи по сероконверзија може да се појави. Во долготрајна контролирана студија кај пациенти кои предходно имале сероконверзија и дисконтинуитет со ламивудин, касен вирусолошки релапс се појавил кај 39% од субјектите. Затоа по HBeAg сероконверзија, пациентите треба периодично да се мониторираат за да се одржи серолошкиот и клинички одговор. Кај пациенти кои не го одржале добиениот серолошки одговор, треба да се обрати внимание на повторно третирање на пациентите со ламивудин или со алтернативен антивирусен агент за да се обнови клиничката контрола на HBV.

Кај пациенти кои биле контролирани 16 недели по дисконтинуирање на третманот до една година, ALT покачувања по третманот биле забележани почесто кај пациенти кои примале ламивудин отколку кај пациенти кои примале плацебо. Споредба на ALT покачувања по третман помеѓу 52 и 68 недела на пациенти кои прекинале со ламивудин и на 52 недела кај пациенти од истата судија кои примале плацебо е покажана во табела 3. Бројот на пациенти кои имале покачувања на ALT по третман заедно со покачувања на вредностите на билирубин бил низок и сличен кај пациентите кои примале ламивудин или плацебо.

Табела 3.: Покачување на ALT по третманот во 2 плацебо-контролирани студии кај возрасни

Абнормални вредности	Пациенти сп покачени ALT Пациенти со набљудување*	
	Ламивудин	Плацебо
ALT $\geq$ 2x од основната вредност	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT $\geq$ 3x од основната вредност*	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT $\geq$ 2x од основната вредност и апсолутно ALT > 500 IU/L	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT $\geq$ 2x од основната вредност; и билирубин > 2x ULN и $\geq$ 2x од основната вредност	1/137 (0.7%)	1/116 (0.9%)

*секој пациент може да биде застапен во една или повеќе категории

* во споредба со степен 3 на токсичност во согласност со модификуваните критериуми на C3O

ULN - (upper limit of normal) горна граница на референтните вредности

Искуство кај пациенти со HBeAg негативен CHB:

Иницијалните податоци укажуваат дека ефикасноста на ламивудин кај пациенти со HBeAg негативен HBV, е сличен со ефикасноста кај пациентите со HBeAg позитивен CHB, со 71 % од пациентите кои имаат HBV ДНК супресија под лимитот за детекција на обидот, 67 % нормализација на ALT и 38 % со подобрување на HAI по една година од третманот. Кога ламивудин бил дисконтинуиран, кај главнината на пациенти (70%) повторно се вратила вирусната репликација. Постојат податоци од студијата со продолжен третман кај HBeAg негативни пациенти (NUCAV 3017) третирани со ламивудин. По 2 години на третман, во оваа студија, ALT нормализација и HBV ДНК кои не може да се детектираат се појавиле во 30/69 (43%) и 32/68 (47%) од пациентите

соодветно и подобрување на некроинфламаторни резултати во 18/49 (37%) од пациентите. Кај пациенти без YMDD мутантен HBV, 14/22 (64%) покажуваат подобрување во некроинфламаторниот резултат и кај 1/22 (5%) од пациентите влошување споредено со периодот пред третман. Кај пациенти со мутант, 4/26 (15%) од пациентите покажале подобрување во некроинфламаторниот резултат и 8/26 (31%) од пациентите влошување споредено со периодот пред третман. Кај ниту еден пациент во било која група не прогрadiрало до цироза.

Честота на итност од YMDD мутантен HBV и влијание врз одговорот од третманот;

Резултати при монотерапија со ламивудин на YMDD мутантен HBV кај приближно 24% од пациентите по една година од терапија, се покачуваат до 69% по 5 години од терапија. Развивањето на YMDD мутантен HBV е поврзано со одговор на редуциран третман кај некои пациенти, како што е евидентирано со зголемување на HBV ДНК вредности и АЛТ покачување од предходните вредности за време на терапијата, прогресија на знаци и симптоми на хепатитис и/или влошување на хепаталните некроинфламаторни наоди. Земајќи го во предвид ризикот од YMDD мутант HBV, не е соодветно продолжувањето со терапија со lamivudine кај пациенти кај кои е детектиран серумски HBV ДНК на или по 24 недела од третманот. (види секција 4.4).

Во двојно слепа студија кај CHB пациенти со YMDD мутантен HBV и компензирано заболување на хепатот (NUC 20904), со редуциран вирусолошки и биохемиски одговор на ламивудин (n=95), додавањето на adefovir dipivoxil 10 мг еднаш на ден со продолжување на ламивудин 100 мг во тек на 52 недели резултира со средно намалување на HBV ДНК од $4.6 \log_{10}$ копии/мл споредено со средно покачување од $0.3 \log_{10}$ копии/мл кај тие пациенти кои примаат монотерапија со ламивудин. Нормализација на АЛТ вредностите се појавува кај 31% (14/45) од пациентите кои примаат комбинирана терапија наспроти 6% (3/47) кои примаат само ламивудин. Виралната супресија била одржувана (follow on студија NUC20917) со комбинирана терапија за време на втората година од третманот до 104 недела кај пациенти кои имале континуирано подобрување на вирусолошкиот и биохемискиот одговор.

Во ретроспективен студија за детерминирање на факторите поврзани со HBVDNA „breakthrough“, 159 пациенти од азиско потекло HBeAg позитивни биле третирани со ламивудин и следени просечно 30 месеци. Тие со HBVDNA вредности поголеми од 200 копии/ml на 6 месец (24 недела) од терапијата со ламивудин имале 60% шанса за развој на YMDD мутанти во споредба со 8% од тие со HBV DNA со помалку од 200 копии/ml на 24 недела од терапијата со ламивудин. Ризикот од појава на YMDD мутанти бил 63% наспроти 13% со „cut off“ на 100 копии/ml (NUCB3009 и NUCB3018)

Искуство кај пациенти со декомпензирано заболување на хепатот;

Плацебо контролирани студии се сметаат за несоодвени кај пациенти со декомпензирана хепатална болест и затоа не биле спроведени. Во неконтролирани студии, каде ламивудин бил администриран пред и за време на трансплантацијата, покажана била ефикасна HBV ДНК супресија и нормализација на ALT. Кога по трансплантацијата било продолжено со терапијата со ламивудин имало намалена реинфекција на графтоот со HBV, поголемо отсуство на HBsAg и едногодишно преживување од 76 - 100%.

Како што и е очекувано поради конкомитантната имunosупресија, стапката на појава на YMDD мутанти на HBV по 52 недели од третманот била повисока (36% - 64%) кај популацијата со трансплантација на црн дроб, отколку кај имунокомпетентните пациенти со хроничен хепатитис Б (14% - 32%).

40 пациенти (HbeAg негативни или HbeAg позитивни) со декомпензирано заболување на хепатот или со рекурентен HBV кој следел по трансплантација на хепатот и YMDD мутанти биле исто вклучени во фазата на отворена студија NUC20904. Додавање на



10 мг adefovir dipivoxil 10 мг, еднаш на ден, со продолжување на ламивудин 100 мг во тек на 52 недели резултира со средно покачување на HBV ДНК од 4.6 log₁₀ копии/ml. Забележано е подобрување на функцијата на хепарот по терапија од 1 година. Овој степен на вирусна супресија бил одржан (follow up студија NUC20917) со комбинирана терапија за време на втората година од третманот до 104 недела и повеќето пациенти имале подобрување на маркерите на хепатална функција и продолжиле со манифестирањето на клиничката корист.

Искуство кај СНВ пациенти со напредна фиброза или цироза;

Во плацебо контролирана студија кај 651 пациенти со клинички компензиран хроничен хепатитис Б и хистолошки конфирмирана фиброза или цироза, третманот со ламивудин (средно времетраење 32 месеци) значително ја редуцира ратата на прогресија на болеста (34/436, 7.8% за ламивудин наспроти 38/215, 17.7% за плацебо, $p=0.001$), демонстрирано со значителна редукција во бројот на пациенти кои имаат зголемени Child-Pugh вредности (15/436, 3.4% наспроти 19/215, 8.8%, $p=0.023$) или со развивање на хепатоцелуларен карцином (17/436, 3.9% наспроти 16/215, 7.4%, $p=0.047$). Ратата на целокуна прогресија на болеста во групата на ламивудин била повисока кај субјекти со детектиран YMDD мутантен HBV ДНК (23/209, 11%) споредено со тие без детектиран YMDD мутантен HBV ДНК (11/221, 5%). Сепак, прогресијата на болеста кај YMDD субјекти во групата со ламивудин била пониска отколку прогресијата на болеста во плацебо групата (23/209, 11% наспроти 38/214, 18% соодветно). Потврдена HBeAg сероконверзија се појавува кај 47% (118/252) од субјектите третирани со ламивудин и 93% (320/345) од субјектите кои примале ламивудин станале HBV ДНК негативни (VERSANT [верзија 1] bДНК испитување, LLOD < 0.7 MEq/ml) за време на студијата.

Искуства кај деца и адолесценти:

Ламивудин бил администриран на деца и адолесценти со компензиран хроничен хепатитис Б во плацебо контролирани студии со 286 пациенти на возраст од 2 до 17 години. Оваа популација главно се состоела од деца со минимален хепатитис Б. Доза од 3mg/kg еднаш дневно (до максимум од 100 mg еднаш дневно) била користена кај децата на возраст од 2 до 11 години и доза од 100 mg еднаш дневно кај адолесценти на возраст од 12 години и постари. Оваа доза треба да биде одржана и понатаму. Разликата во степените на HBeAg сероконверзија (губење на HBeAg и HBV ДНК со детекција на ХБеАб) помеѓу плацебо и ламивудин групата не била статистички значајна кај оваа популација (степенот после 1 година биле 13% (12/95) за плацебо наспроти 22% (42/191); $p=0.057$). Инциденцата на YMDD мутант HBV била слична како кај возрасните пациенти, движејќи се од 19% во 52-рата недела се до 45% од пациентите третирани непрекинато во тек на 24 месеци.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција:

Ламивудин добро се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, а биорасположивоста на оралниот ламивудин кај возрасни нормално е меѓу 80 и 85%. По орална администрација, средното време (t_{max}) до постигнување на максимални серумски концентрации (C_{max}) е околу 1 час. При терапевтски дози т.е. 100 mg еднаш на ден, C_{max} е во висина на 1.1 -1.5 $\mu g/ml$ и минимални детектибилни нивоа од 0.015-0.020 $\mu g/ml$.

Кoadминистрацијата на ламивудин со храна резултирала со одложено t_{max} и пониска C_{max} (намалена до 47%). Сепак, ова немало влијание на количеството (базирано на AUC) на апсорбиран ламивудин, така што ламивудин може да се администрира и со и без храна.

Дистрибуција:



Од интравенски студии средниот волумен на дистрибуција е 1.3 l/kg. Ламивудин покажува линеарна фармакокинетика во опсегот на терапевтската доза и слабо се врзува за плазматските протеини - албумините.

Ограничен број на податоци покажуваат дека ламивудин навлегува во централниот нервен систем и доспева до цереброспиналниот флуид (CSF). Средниот однос на ламивудин во CSF / серумска концентрација 2-4 часа по оралната администрација е просечно 0.12.

Биотрансформација:

Ламивудин главно се исфрла од организмот по пат на ренална екскреција како непроменета супстанца. Веројатноста за метаболни интеракции на други супстанции со ламивудин е ниска поради малиот степен (5-10%) на хепатален метаболизам и ниското врзување за плазматските протеини.

Елиминација:

Средниот системски клиренс на ламивудин е просечно 0.3 l/h/kg. Утврдениот полуживот на елиминација е 18 до 19 часа. Најголемиот дел на ламивудин се екскретира непроменет во урината преку гломеруларна филтрација и активна секреција (органиски катјонски транспортен систем). На реналниот клиренс отстаѓа околу 70% од елиминацијата на ламивудин.

Посебни популации:

Студии кај пациенти со ренално оштетување покажуваат дека на елиминацијата на ламивудин влијае реналната дисфункција. Кај пациенти со креатинин клиренс < 50 ml/min неопходна е редукција на дозата (видете 4.2).

Хепаталното оштетување не влијае на фармакокинетиката на ламивудин. Ограничен број на податоци кај пациенти кои се подложени на трансплантација на хепар покажуваат дека оштетувањето на хепаталната функција не влијае значајно на фармакокинетиката на ламивудин, освен ако не е придружено со ренална дисфункција.

Кај постари пациенти фармакокинетскиот профил на ламивудин навестува дека нормалното стареење со придружен пад на реналната функција нема клинички значаен ефект на експозицијата на ламивудин, освен кај пациенти со креатинин клиренс < 50 ml/min (види дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Администрацијата на ламивудин во животински студии за токсичност при високи дози не била асоцирана со каква било голема органска токсичност. При највисоките дози, забележани се минорни ефекти на индикаторите на хепаталната и бубрежната функција, заедно со повремена редукција на тежината на хепарот. Намалувањето на бројот на еритроцитите и неутрофилите биле утврдени како ефекти кои можат да имаат најголемо клиничко значење. Овие појави ретко се забележувани во клинички студии.

Ламивудин не бил мутаген во бактериски тестови, но, како многу нуклеозидни аналози, покажал во *in vitro* цитогенетско одредување и одредување на лимфом кај глушец. Ламивудин не бил генотоксичен *in vivo* при дози кои давале плазматски концентрации околу 60-70 пати повисоки од очекуваните клинички плазматски нивоа. Бидејќи *in vitro* мутагената активност на ламивудин не можела да се потврди со *in vivo* тестови, заклучено е дека ламивудин не треба да претставува генотоксична опасност за пациентите кои се на овој третман.

Репродуктивните студии кај животни не покажале присуство на тератогеност и немало ефект на машката или женската фертилност. Ламивудин предизвикува рана



ембриолеталност кога е администриран кај бремена зајаци во количини споредбени со тие кои се постигнуваат кај мажи, но не и кај стаорци дури и при високи системски експозиции.

Резултатите од долгогодишни студии за канцерогеност со ламивудин кај стаорци и глупци не покажале никаков карциноген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Микрокристална целулоза

Натриум скроб гликолат

Магнезиум стеарат

Филм обвивка:

Хипромелоза

Титаниум диоксид

Макрогол 400

Полисорбат 80

Синтетски жолт и црвен железо оксид

6.2 Инкомпатибилности

Нема пријавено.

6.3 Рок на употреба

Три години.

6.4 Начин на чување

Да не се чува над 30 °C.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

Кутиите содржат 28 или 84 филм таблети во блистери со двојна фолија, обложени со поливинил хлорид.

Можно е да не се пуштени во промет сите видови на пакувања.

6.6 Посебни мерки за отстранување

Секој неупотребен медицински производ или отпаден материјал треба да се уништи во согласност со локалните регулативи.

7. Податоци за носителот на решението за промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. Број на решение за ставање во промет

Zeffix 100 mg филм таблети: 11-7480/2 на 25.10.2021

9. Датум на прво решение за ставање во промет

15-3258/07 - 24.04.2007



10. Датум на последна ревизија на текстот

Септември, 2023

