

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Aurovitas, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, w kolorze toffi, z wytłoczonym napisem „L100” po jednej stronie i gładkie po drugiej. Rozmiar to 11,1 mm x 5,6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lamivudine Aurovitas jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy i histologicznymi objawami aktywnego zapalenia i (lub) zwłóknienia wątroby. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną należy rozważyć tylko wtedy, gdy zastosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej nie jest dostępne lub nie jest odpowiednie (patrz punkt 5.1).
- ze zdekompensowaną chorobą wątroby w połączeniu z drugim lekiem niewykazującym oporności krzyżowej na lamiwudynę (patrz punkt 4.2).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie lamiwudyną powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka lamiwudyny wynosi 100 mg raz na dobę.

U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z drugim lekiem, niewykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności i uzyskania szybkiej supresji wirusa.

##### *Czas trwania leczenia*

Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany.

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZWB, ang. CHB, *chronic hepatitis B*) bez marskości leczenie powinno być prowadzone przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBeAg (zanik HbeAg, zanik miana HBV DNA z wykryciem HBeAb), aby ograniczyć ryzyko nawrotu wirusologicznego lub do serokonwersji HBsAg lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po zakończeniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana HBV DNA w surowicy, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB (mutant pre-core) bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia zalecana jest ponowna ocena prowadzona w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal właściwe dla pacjenta.
- U pacjentów z marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku przerwania leczenia lamiwudyną należy okresowo monitorować pacjentów w celu wykrycia nawrotów zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Oporność kliniczna*

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, zarówno z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, jak i z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, rozwój zmutowanych HBV z mutacją YMDD (tyrozyna-metionina-asparaginin-asparaginin) może powodować zmniejszoną odpowiedź terapeutyczną na lamiwudynę, na którą wskazuje zwiększenie HBV DNA i AlAT w porównaniu z poprzednio oznaczanymi w trakcie leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną w monoterapii należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne rozważyć zmianę na lub dodanie alternatywnego leku niewykazującego krzyżowej oporności na lamiwudynę, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

W leczeniu pacjentów współzakażonych wirusem HIV, którzy obecnie otrzymują lub planują leczenie lamiwudyną lub kombinacją lamiwudyny i zydowudyny, dawkę lamiwudyny przepisaną w przypadku zakażenia wirusem HIV (zwykle 150 mg/dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi) należy utrzymać.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Stężenia lamiwudyny w surowicy (AUC) są zwiększone u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Dlatego dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min. Gdy wymagane są dawki poniżej 100 mg, należy zastosować lamiwudynę w postaci roztworu doustnego (patrz Tabela 1 poniżej).

Tabela 1: Dawkowanie lamiwudyny u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym.

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Pierwsza dawka lamiwudyny roztwór doustny*</b>	<b>Dawka podtrzymująca podawana raz dziennie</b>
<b>30 do &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 do &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 do &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Roztwór doustny lamiwudyny zawierający 5 mg/ml lamiwudyny.

Dostępne dane dotyczące pacjentów poddawanych przerywanej hemodializie (trwającej krócej lub

równy 4 godziny, 2-3 razy w tygodniu) wskazują, że po zmniejszeniu początkowej dawki lamiwudyny w celu skorygowania klirensu kreatyniny u pacjenta nie jest konieczne dalsze dostosowywanie dawki podczas dializy.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Wyniki badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z krańcową chorobą wątroby oczekujących na przeszczep, wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny. Na podstawie tych danych nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, chyba że towarzyszą im zaburzenia czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku, z normalnie przebiegającymi procesami starzenia się i z towarzyszącym osłabieniem czynności nerek, nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności lamiwudyny u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Lamiwudynę można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaostrzenia zapalenia wątroby

##### *Zaostrzenia w trakcie leczenia*

Samoistne zaostrzenia w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B są stosunkowo częste i charakteryzują się przemijającym wzrostem aktywności ALAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność ALAT w surowicy może wzrosnąć w miarę spadku poziomu HBV DNA w surowicy. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, zwiększeniu aktywności ALAT w surowicy na ogół nie towarzyszyło zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani objawy dekompensacji czynności wątroby.

W przypadku przedłużonej terapii zidentyfikowano subpopulacje wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na lamiwudynę (mutacja YMDD wirusa HBV). U niektórych pacjentów powstanie mutacji YMDD wirusa HBV, może prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby, wykrywanego głównie przez zwiększenie aktywności ALAT w surowicy i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV należy, w oparciu o wytyczne terapeutyczne, rozważyć zamianę lub dodanie alternatywnego leku niewykazującego krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

##### *Zaostrzenia po przerwaniu leczenia*

U pacjentów, którzy przegrali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, obserwowano ostre zaostrzenie zapalenia wątroby, które zwykle jest wykrywane przez zwiększenie aktywności ALAT w surowicy i ponowne pojawienie się DNA HBV. W kontrolowanych badaniach III fazy z obserwacją po okresie aktywnego leczenia, częstość występowania podwyższenia aktywności ALAT po leczeniu

(ponad 3 razy wartość wyjściowa) była większa u pacjentów leczonych lamiwudyną (21%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (8%). Jednak odsetek pacjentów, u których po leczeniu wystąpiło podwyższenie stężenia związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny, był mały i podobny w obu ramionach leczenia (patrz Tabela 3 w punkcie 5.1). U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu wystąpiło między 8. a 12. tygodniem po leczeniu. Większość zdarzeń ustępowała samoistnie, jednak zaobserwowano przypadki zgonów. W przypadku przerwania leczenia lamiwudyną należy okresowo monitorować pacjentów, zarówno klinicznie, jak i poprzez ocenę testów czynnościowych wątroby (aktywność AlAT i bilirubiny) w surowicy przez co najmniej cztery miesiące, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### *Zaostrzenia u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby*

Biorcy narządów i pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby są bardziej narażeni na aktywną replikację wirusa. Z powodu krańcowej czynności wątroby u tych pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby po odstawieniu lamiwudyny lub utrata skuteczności w trakcie leczenia może wywołać ciężką, a nawet śmiertelną dekompensację. Pacjenci ci powinni być monitorowani pod kątem parametrów klinicznych, wirusologicznych i serologicznych związanych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, czynności wątroby i nerek oraz odpowiedzi przeciwwirusowej w trakcie leczenia (przynajmniej raz w miesiącu), a jeśli leczenie zostanie przerwane z jakiegokolwiek powodu, przez co najmniej 6 miesięcy po leczeniu. Monitorowane parametry laboratoryjne powinny obejmować (jako minimum) aktywność AlAT w surowicy, bilirubinę, albuminy, azot mocznikowy we krwi, kreatyninę i stan wirusologiczny: antygen/przeciwciało HBV oraz, jeśli to możliwe, stężenie HBV DNA w surowicy. Pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności wątroby w trakcie lub po leczeniu, należy w razie potrzeby częściej monitorować.

W przypadku pacjentów, u których po leczeniu wystąpią objawy nawrotowego zapalenia wątroby, nie ma wystarczających danych dotyczących korzyści z ponownego rozpoczęcia leczenia lamiwudyną.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów

Wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów *in vitro* i *in vivo* powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metaboliczne (hiperlipazemia). Donoszono o pewnych późnych zaburzeniach neurologicznych (wzmożone napięcie, drgawki, nieprawidłowe zachowanie). Zaburzenia neurologiczne mogą być przemijające lub trwałe. Każde dziecko narażone w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów powinno być poddane obserwacji klinicznej i laboratoryjnej oraz powinno być w pełni zbadane pod kątem ewentualnej dysfunkcji mitochondriów w przypadkach, w których występują istotne oznaki i objawy.

#### Dzieci i młodzież

Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak ze względu na ograniczenia danych nie zaleca się obecnie podawania lamiwudyny tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1).

#### Wirusowe zapalenie wątroby typu Delta lub zapalenie wątroby typu C

Skuteczność lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub C nie została ustalona i zaleca się ostrożność.

#### Leczenie immunosupresyjne

Dane dotyczące stosowania lamiwudyny u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (mutant pre-core) oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne, w tym chemioterapię przeciwnowotworową, są ograniczone. U tych pacjentów lamiwudynę należy stosować ostrożnie.

### Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia lamiwudyną należy regularnie monitorować pacjentów. Należy monitorować aktywność AlAT i HBV DNA w surowicy w odstępach 3-miesięcznych, a u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg - co 6 miesięcy.

### Współistniejące zakażenie wirusem HIV

W leczeniu pacjentów współzakażonych wirusem HIV, którzy obecnie otrzymują lub planują leczenie lamiwudyną lub kombinacją lamiwudyny i zydowudyny, dawkę lamiwudyny przepisaną w przypadku zakażenia wirusem HIV (zwykle 150 mg/dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi) należy utrzymać. W przypadku pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV niewymagających leczenia przeciwwretrowirusowego istnieje ryzyko mutacji wirusa HIV podczas stosowania samej lamiwudyny w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Przenoszenie zapalenia wątroby typu B

Nie ma dostępnych informacji na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet w ciąży leczonych lamiwudyną. Należy przestrzegać standardowych zalecanych procedur szczepienia niemowląt przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.

Należy pouczyć pacjentów, że nie dowiedziono, aby leczenie lamiwudyną zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego należy nadal stosować odpowiednie środki ostrożności.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Lamiwudyny nie należy przyjmować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę lub produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Lamivudine Aurovitas zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych jest niskie z powodu ograniczonego metabolizmu i wiązania z białkami osocza oraz prawie całkowitej eliminacji niezmienionej substancji przez nerki.

Lamiwudyna jest wydalana głównie na drodze aktywnego wydzielania kationów organicznych. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi, zwłaszcza gdy ich główną drogą eliminacji jest czynne wydzielanie nerkowe poprzez układ transportu kationów organicznych, np. trimetoprim. Inne produkty lecznicze (np. ranitydyna, cymetydyna) są eliminowane tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazano ich interakcji z lamiwudyną.

Jest mało prawdopodobne, aby substancje, które są wydalane głównie przez aktywny szlak anionów organicznych lub przez przesączanie kłębuszkowe, powodowały klinicznie istotne interakcje z lamiwudyną. Podanie trimetoprymu i sulfametoksazolu w dawkach 160 mg + 800 mg zwiększyło ekspozycję na lamiwudynę o około 40%. Lamiwudyna nie miała wpływu na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Jeśli jednak u pacjenta nie występuje zaburzenie czynności nerek, nie ma konieczności dostosowania dawkowania lamiwudyny.

Niewielki wzrost  $C_{max}$  (28%) obserwowano po podaniu zydowudyny z lamiwudyną, jednak całkowita ekspozycja (AUC) nie uległa istotnej zmianie. Zydowudyna nie miała wpływu na farmakokinetykę

lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Lamiwudyna nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z interferonem alfa, gdy te dwa produkty lecznicze są podawane jednocześnie. Nie obserwowano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji u pacjentów przyjmujących lamiwudynę jednocześnie z powszechnie stosowanymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną A). Nie przeprowadzono jednak formalnych badań interakcji.

#### *Emtrycytabina*

Ze względu na podobieństwa, lamiwudyny nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto lamiwudyny nie należy przyjmować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

#### *Kladrybina*

Lamiwudyna *in vitro* hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co prowadzi do potencjalnego ryzyka utraty skuteczności kladrybiny w przypadku skojarzenia w warunkach klinicznych. Niektóre wyniki kliniczne również potwierdzają możliwą interakcję między lamiwudyną i kladrybiną. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania lamiwudyny i kladrybiny (patrz punkt 4.4).

#### *Sorbitol*

Jednoczesne podanie roztworu sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) z pojedynczą dawką 300 mg (dobowa dawka dobową dla dorosłych pacjentów z HIV) roztworu doustnego lamiwudyny spowodowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia lamiwudyny o 14%, 32% i 36% ekspozycji ( $AUC_{\infty}$ ) oraz 28%, 52% i 55% wartości  $C_{max}$  lamiwudyny u dorosłych. Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego jednoczesnego podawania lamiwudyny z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne działające osmotycznie polialkohole lub alkohole monosacharydowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Należy rozważyć częstsze monitorowanie miana wirusa HBV w przypadku jednoczesnego długotrwałego stosowania.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Badania na zwierzętach z lamiwudyną wykazały wzrost wczesnych zgonów zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). U ludzi wykazano przenikanie lamiwudyny przez łożysko.

Dostępne dane pochodzące z Antyretrowirusowego Rejestru Ciąg dotyczące ludzi, do którego zgłoszono ponad 1000 wyników pochodzących z pierwszego trymestru i ponad 1000 wyników dotyczących narażenia kobiet w ciąży w drugim i trzecim trymestrze, nie wskazują na wady rozwojowe i wpływ na płód/novorodka. Mniej niż 1% tych kobiet było leczonych z powodu HBV, podczas gdy większość była leczona z powodu wirusa HIV w wyższych dawkach i innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Lamiwudynę można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

U pacjentek, które są leczone lamiwudyną, a następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po odstawieniu lamiwudyny.

### Karmienie piersią

Na podstawie obserwacji dotyczących ponad 200 par matka/dziecko leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią matek leczonych z powodu HIV są bardzo niskie (mniej niż 4% stężeń matczynych w surowicy) i stopniowo zmniejszają się do niewykrywalnych poziomów, gdy niemowlęta karmione piersią osiągają wiek 24. tygodni. Całkowita ilość lamiwudyny spożywana przez niemowlę karmione piersią jest bardzo mała i dlatego prawdopodobnie spowoduje ekspozycję o suboptymalnym działaniu przeciwwirusowym. Wirusowe

zapalenie wątroby typu B u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią, jeśli noworodek jest odpowiednio leczony w celu zapobiegania wirusowemu zapaleniu wątroby typu B po urodzeniu i nie ma dowodów, że małe stężenie lamiwudyny w mleku matki prowadzi do działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. Dlatego karmienie piersią można rozważyć u matek karmiących piersią leczonych lamiwudyną na HBV, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety. W przypadku przeniesienia wirusa HBV ze strony matki, pomimo odpowiedniej profilaktyki, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią w celu zmniejszenia ryzyka pojawienia się mutantów opornych na lamiwudynę u niemowlęcia.

### Płodność

Badania dotyczące reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

### Zaburzenia mitochondrialne

Wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów *in vitro* oraz *in vivo* powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia lamiwudyną zgłaszano złe samopoczucie i zmęczenie. Rozważając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lamiwudyny.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności ALAT i CPK, patrz poniżej) była podobna u pacjentów otrzymujących placebo i lamiwudynę. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były złe samopoczucie i zmęczenie, infekcje dróg oddechowych, dyskomfort gardła i migdałków, ból głowy, dyskomfort i ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości przypisano tylko tym działaniom niepożądanym, które są co najmniej prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Kategorie częstości przypisane działaniom niepożądanym opierają się głównie na doświadczeniach z badań klinicznych obejmujących łącznie 1171 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT (patrz punkt 4.4)
Zaostrzenia zapalenia wątroby, wykrywane głównie przez zwiększenie aktywności AlAT w surowicy, zgłaszano „w trakcie leczenia” i po odstawieniu lamiwudyny. Większość zdarzeń miała charakter samoograniczający się, jednak bardzo rzadko obserwowano zgony (patrz punkt 4.4).	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Zwiększenie aktywności CPK
Często	Zaburzenia mięśni, w tym bóle mięśni i skurcze*
Częstość nieznana	Rabdomioliza

\* W badaniach III fazy częstość obserwowana w grupie leczonej lamiwudyną nie była większa niż obserwowana w grupie placebo

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących dzieci w wieku od 2 do 17 lat nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu do dorosłych.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

U pacjentów zakażonych wirusem HIV zgłaszano przypadki zapalenia trzustki i neuropatii obwodowej (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnicy w częstości występowania tych zdarzeń między pacjentami leczonymi placebo i lamiwudyną.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i w razie potrzeby zastosować standardowe leczenie wspomagające. Ponieważ lamiwudyna podlega dializie, w leczeniu przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, chociaż nie było to badane.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Kod ATC: J05AF05

#### Mechanizm działania

Lamiwudyna jest lekiem przeciwwirusowym, który jest aktywny przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B we wszystkich testowanych liniach komórkowych oraz u zwierząt zakażonych eksperymentalnie.

Lamiwudyna jest metabolizowana zarówno przez komórki zakażone, jak i niezakażone do pochodnej trifosforanu (TP), która jest aktywną postacią związku macierzystego. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trifosforanu w hepatocytach wynosi 17-19 godzin in vitro. Lamiwudyna-TP działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV. Tworzenie dalszego wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie TP lamiwudyny do łańcucha, a następnie jego zakończenie.

Lamiwudyna-TP nie wpływa na prawidłowy komórkowy metabolizm deoksynukleotydów. Jest również tylko słabym inhibitorem ssaczych polimeraz DNA alfa i beta. Ponadto TP lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość DNA komórek ssaków.

W testach dotyczących potencjalnego wpływu substancji na strukturę mitochondriów oraz zawartość i funkcję DNA lamiwudyna nie wykazywała znaczących skutków toksycznych. Ma bardzo niski potencjał obniżania zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest trwale wbudowywana do mitochondrialnego DNA i nie działa jako inhibitor mitochondrialnej polimerazy DNA gamma.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenie u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz z wyrównaną chorobą wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych, trwające 1 rok leczenie lamiwudyną istotnie hamowało replikację HBV DNA [u 34-57% pacjentów stwierdzano wartości poniżej progu wykrywalności (metoda hybrydyzacji w roztworze Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], normalizowało aktywność AlAT (u 40-72% pacjentów), wywoływało serokonwersję HBeAg [zanik HBeAg i HBV DNA (oznaczane konwencjonalną metodą) z występowaniem HBeAb u 16-18% pacjentów], poprawiało histologię (u 38-52% pacjentów stwierdzano obniżenie  $\geq 2$  punkty w skali Knodell Histology Activity Index [HAI]), zmniejszało postęp w kierunku włóknienia (u 3-17% pacjentów) i postęp choroby w zakresie marskości.

Kontynuacja leczenia lamiwudyną przez dodatkowe 2 lata u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć serokonwersji HBeAg w pierwszych 1-rocznych kontrolowanych badaniach, spowodowała dalszą poprawę w zakresie włóknienia mostkującego. U pacjentów z mutacją YMDD HBV, 41/82 (50%) pacjentów miało poprawę stanu zapalnego wątroby, a 40/56 (71%) pacjentów bez mutacji YMDD HBV miało poprawę. Poprawa włóknienia mostkującego wystąpiła u 19/30 (63%) pacjentów bez mutacji YMDD i 22/44 (50%) pacjentów z mutantem. Pięć procent (3/56) pacjentów bez mutantu YMDD i 13% (11/82) pacjentów z mutantem YMDD wykazało pogorszenie stanu zapalnego wątroby w porównaniu do okresu przed leczeniem. Progresja do marskości wątroby wystąpiła u 4/68 (6%) pacjentów z mutantem YMDD, podczas gdy u żadnego pacjenta bez mutantu nie doszło do marskości.

W rozszerzonym badaniu dotyczącym leczenia pacjentów pochodzenia azjatyckiego (NUCB3018) wskaźnik serokonwersji HBeAg i wskaźnik normalizacji AlAT pod koniec 5-letniego okresu leczenia wynosił odpowiednio 48% (28/58) i 47% (15/32). Serokonwersja HBeAg była zwiększona u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT; U 77% (20/26) pacjentów z AlAT przed leczeniem  $> 2 \times$  górna granica normy stwierdzono serokonwersję. Pod koniec 5 lat wszyscy pacjenci mieli poziomy DNA

HBV, które były niewykrywalne lub niższe niż poziomy sprzed leczenia.

Dalsze wyniki badania dotyczącego statusu mutanta YMDD podsumowano w Tabeli 2.

**Tabela 2: Wyniki skuteczności po 5 latach według statusu YMDD (badanie azjatyckie) NUCB3018**

Status wirusa HBV z mutacją YMDD	Pacjenci, % (n.)	
	YMDD <sup>1</sup>	Brak YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg serokonwersja</u></b>		
- Wszyscy pacjenci	38 (15/40)	72 (13/18)
- Pacjenci z początkowym ALT $\leq$ 1 x GGN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Pacjenci z początkowym ALT > 2 x GGN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Nieoznaczalny poziom HBV DNA</u></b>		
- Początkowy <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Tydzień 260. <sup>4</sup>		
ujemny	8 (2/25)	0
powyżej normy < początkowy	92 (23/25)	100 (4/4)
powyżej normy > początkowy	0	0
<b><u>Normalizacja ALT</u></b>		
- Początkowy		
norma	28 (11/40)	33 (6/18)
powyżej normy	73 (29/40)	67 (12/18)
- Tydzień 260.		
norma	46 (13/28)	50 (2/4)
powyżej normy < początkowy	21 (6/28)	0
powyżej normy > początkowy	32 (9/28)	50 (2/4)

<sup>1</sup> Pacjenci określani jako mający mutację YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone  $\geq$  5% mutacji YMDD wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji. Pacjenci określani jako niemający mutacji YMDD wirusa HBV to ci, którzy w dowolnym punkcie czasowym w ciągu roku mieli stwierdzone > 95% różnego typu wirusa HBV czasie 5-letniej obserwacji.

<sup>2</sup> Powyżej górnej granicy normy

<sup>3</sup> Metodą hybrydyzacji firmy Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

<sup>4</sup> Metoda Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dane porównawcze dotyczące mutacji YMDD były także dostępne dla oceny histologicznej, ale tylko do trzech lat. Wśród pacjentów z mutacją YMDD, u 18/39 (46%) pacjentów wystąpiło zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych i u 9/39 (23%) wystąpiło pogorszenie. Wśród pacjentów bez mutacji YMDD, 20/27 (74%) uzyskało zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych, a u 2/27 (7%) wystąpiło pogorszenie.

Po uzyskaniu serokonwersji HBeAg, odpowiedź serologiczna i remisja kliniczna były ogólnie trwałe po zaprzestaniu podawania lamiwudyny. Jednakże nawrót może nastąpić po uzyskanej serokonwersji HBeAg. W długoterminowym badaniu kontynuacyjnym pacjentów z uprzednią serokonwersją, u których zaprzestano podawania lamiwudyny, późny nawrót wirusologiczny wystąpił u 39% badanych. Dlatego też po serokonwersji HBeAg pacjenci powinni być okresowo kontrolowani, aby określić czy serokonwersja i odpowiedź kliniczna utrzymują się. U pacjentów, u których nie uzyskano trwałej

odpowiedzi serologicznej, należy rozważyć konieczność ponownego leczenia zarówno lamiwudyną lub innym przeciwwirusowym lekiem dla uzyskania klinicznej kontroli wirusa HBV.

U pacjentów obserwowanych do 16 tygodni po zakończeniu rocznego leczenia, zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu było obserwowane częściej u pacjentów, którzy otrzymywali lamiwudynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Porównanie zwiększenia aktywności AlAT między 52. a 68. tygodniem u pacjentów, u których zaprzestano podawania lamiwudyny w 52. tygodniu i pacjentów otrzymujących placebo w okresie leczenia w tym samym badaniu przedstawia tabela 3. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny po zakończonym leczeniu był mały i podobny w obu grupach otrzymujących placebo albo lamiwudynę.

**Tabela 3: Zwiększenie aktywności AlAT po leczeniu w dwóch, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych u dorosłych**

Wartości nieprawidłowe	Pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT/ Pacjenci pod obserwacją*	
	Lamiwudyna	Placebo
AlAT $\geq 2$ x wartość początkowa	37/137 (27%)	22/116 (19%)
AlAT $\geq 3$ x wartość początkowa <sup>†</sup>	29/137 (21%)	9/116 (8%)
AlAT $\geq 2$ x wartość początkowa i bezwzględna AlAT > 500 IU/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
AlAT $\geq 2$ x wartość początkowa; i bilirubina > 2 x GGN i $\geq 2$ x wartość początkowa	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\* Każdy pacjent może występować w jednej lub więcej kategoriach.

<sup>†</sup> Porównanie do 3. stopnia toksyczności zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami WHO.

GGN = Górna granica normy.

#### *Doświadczenie u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB:*

Wstępne dane wskazują, że skuteczność lamiwudyny u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z WZWB jest podobna jak u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, gdzie u 71% pacjentów wystąpiło zmniejszenie miana HBV DNA poniżej progu wykrywalności, u 67% powrót do normy aktywności AlAT i u 38% poprawę w skali Knodell HAI po roku leczenia. Gdy lamiwudyna została odstawiona, u większości pacjentów (70%) wystąpił nawrót replikacji wirusa. Dane są dostępne z przedłużonego badania u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (NUCB3017) leczonych lamiwudyną. Po dwóch latach leczenia w tym badaniu, powrót do normy aktywności AlAT i miana HBV DNA poniżej progu wykrywalności uzyskano odpowiednio u 30/69 (43%) i 32/68 (47%) pacjentów i zmniejszenie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell HAI u 18/49 (37%) pacjentów. Wśród pacjentów, u których nie występuje mutacja YMDD wirusa HBV, u 14/22 (64%) pacjentów wystąpiła poprawa wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych, a u 1/22 (5%) pacjentów wystąpiło pogorszenie w porównaniu z okresem przed leczeniem. Wśród pacjentów z mutacją wirusa, u 4/26 (15%) pacjentów wystąpiła poprawa wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i u 8/26 (31%) pacjentów wystąpiło pogorszenie w porównaniu do okresu przed leczeniem. Nie obserwowano postępu choroby w zakresie marskości.

*Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV i jego wpływ na odpowiedź na leczenie*  
Monoterapia lamiwudyną powoduje powstawanie mutacji YMDD wirusa HBV u około 24% pacjentów po roku leczenia, zwiększa się do 69% po 5 latach leczenia. Rozwój mutacji YMDD wirusa HBV jest związany ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie u niektórych pacjentów, potwierdzaną zwiększeniem miana HBV DNA i aktywności AlAT w stosunku do wcześniejszego okresu leczenia, nasileniem przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby zapalenia wątroby i (lub) nasileniem zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Biorąc pod uwagę ryzyko pojawiania się mutacji YMDD wirusa HBV, utrzymywanie stosowania lamiwudyny w monoterapii nie jest

odpowiednie u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA w surowicy w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniu retrospektywnym w celu oceny czynników związanych z przełomem w zakresie HBV DNA, 159 pacjentów z Azji, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczono lamiwudyną i obserwowano przeciętnie przez okres prawie 30 miesięcy. Pacjenci ze stężeniem HBV DNA przekraczającym 200 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną mieli 60% ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD w porównaniu z 8% pacjentów z HBV DNA poniżej 200 kopii/ml w 24. tygodniu leczenia lamiwudyną. Ryzyko rozwinięcia mutacji YMDD u pacjentów z HBV DNA powyżej 1000 kopii/ml wynosiło 63% w porównaniu z 13% u pacjentów z HBV DNA poniżej 1000 kopii/ml (NUCB3009 i NUCB3018).

#### *Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby*

Prowadzenie badań kontrolowanych placebo u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby uważane jest za niewłaściwe i badania nie zostały przeprowadzone. W badaniach niekontrolowanych, w których lamiwudyna była podawana przed i w trakcie transplantacji wątroby wykazano skuteczną supresję HBV DNA i normalizację aktywności ALAT. Gdy leczenie lamiwudyną było kontynuowane po transplantacji, stwierdzano zmniejszenie odrzutów przeszczepów spowodowane HBV, zwiększoną utratę antygeny HBsAg i częstość jednorocznego przeżycia na poziomie 76-100%.

Jak przewidywano, w wyniku jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV po 52 tygodniach leczenia była w grupie pacjentów po transplantacji wątroby większa (36% - 64%) w porównaniu z populacją pacjentów z WZWB i z prawidłową czynnością układu immunologicznego (14% - 32%).

Czterdziestu pacjentów (HBeAg ujemnych lub HBeAg dodatnich) z niewyrównaną chorobą wątroby lub nawrotowym HBV po przeszczepieniu wątroby i mutantem YMDD zostało włączonych do otwartego ramienia badania NUC20904. Dodanie 10 mg adefowiru dipiwoksyli raz na dobę do lamiwudyny w dawce 100 mg przez 52 tygodnie spowodowało medianę zmniejszenia miana DNA HBV o 4,6 log<sub>10</sub> kopii/ml. Poprawę czynności wątroby obserwowano również po roku leczenia. Ten stopień supresji wirusa utrzymywał się (badanie kontynuacyjne NUC20917) w przypadku terapii skojarzonej podczas drugiego roku leczenia do 104. tygodnia, a większość pacjentów wykazywała poprawę wskaźników czynności wątroby i nadal odnosiła korzyści kliniczne.

#### *Doświadczenie u pacjentów z WZWB i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby*

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 651 pacjentów z klinicznie wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i histologicznie potwierdzonym włóknieniem lub marskością wątroby, leczenie lamiwudyną (średnio przez okres 32 miesięcy) znacząco zmniejszało częstość ogólnego postępu choroby (34/436, 7,8% dla lamiwudyny w porównaniu do 38/215, 17,7% dla grupy placebo,  $p = 0,001$ ) wykazaną przez znaczące zmniejszenie odsetka pacjentów, u których występuje zwiększenie wskaźnika Child–Pugha (15/436, 3,4% w porównaniu do 19/215, 8,8%,  $p = 0,023$ ), lub rozwój raka wątrobowo-komórkowego (17/436, 3,9% w porównaniu do 16/215, 7,4%,  $p = 0,047$ ). Częstość ogólnego postępu choroby wątroby w grupie lamiwudyny była większa wśród pacjentów z wykrywalną mutacją YMDD wirusa HBV (23/209, 11%) w porównaniu do tych bez wykrywalnych mutacji YMDD wirusa HBV (11/221, 5%). Jednakże postęp choroby u pacjentów z mutacją YMDD w grupie lamiwudyny był mniejszy niż postęp choroby w grupie placebo (odpowiednio 23/209, 11% w porównaniu do 38/214, 18%). Serokonwersja w układzie HBeAg wystąpiła u 47% (118/252) pacjentów leczonych lamiwudyną, a u 93% (320/345) pacjentów otrzymujących lamiwudynę występuje ujemne miano HBV DNA (metoda oznaczania VERSANT bDNA, próg oznaczalności < 0,7 MEq/ml) podczas badania.

#### *Doświadczenie u dzieci i młodzieży*

Lamiwudyna była podawana dzieciom i młodzieży z wyrównanym WZWB w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 286 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Populacja pacjentów

obejmowała głównie dzieci z minimalnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Dawkę 3 mg/kg mc. raz na dobę (do dawki maksymalnej 100 mg na dobę) podawano dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, a dawkę 100 mg raz na dobę podawano młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Ta dawka powinna być dodatkowo sprecyzowana. Różnice w częstości serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i HBV DNA z występowaniem HBeAb) między grupą placebo i grupą otrzymującą lamiwudynę nie były istotne statystycznie w tej populacji pacjentów (częstość po roku wynosiła 13% (12/95) dla grupy placebo w porównaniu do 22% (42/191) dla lamiwudyny;  $p = 0,057$ ). Częstość występowania mutacji YMDD wirusa HBV była podobna do tej obserwowanej u dorosłych i wynosiła od 19% w 52. tygodniu do 45% u pacjentów leczonych ciągle przez 24 miesiące.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i jej biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi od 80 do 85%. Po podaniu doustnym średni czas ( $t_{max}$ ) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) wynosi około 1 godziny. W zakresie dawek terapeutycznych, tj. 100 mg raz na dobę  $C_{max}$  wynosi 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , a stężenie minimalne 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Podawanie lamiwudyny jednocześnie z przyjmowanym posiłkiem powodowało wydłużenie  $t_{max}$  i zmniejszenie  $C_{max}$  (do 47%). Jednakże nie wpływało to na stopień wchłaniania (określony na podstawie AUC) lamiwudyny i dlatego też lamiwudyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Z badań dotyczących podawania produktu dożylnie wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w niewielkim stopniu wiąże się z albuminami osocza. Ograniczone dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia lamiwudyny w surowicy w 2-4 godziny po podaniu doustnym wynosił około 0,12.

### Metabolizm

Lamiwudyna wydalana jest głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe, co spowodowane jest jej niewielkim (5-10%) metabolizmem w wątrobie i nieznacznym wiązaniem się z białkami osocza.

### Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,3 l/h/kg mc. Okres półtrwania w osoczu wynosi 18 do 19 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70% wydalanej lamiwudyny.

### Specjalne grupy pacjentów

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 50 \text{ ml/min}$  (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega zmianie w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Nieliczne badania przeprowadzone u pacjentów poddanych transplantacji wątroby wykazują, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają istotnie na farmakokinetykę lamiwudyny, jeżeli nie towarzyszy jej zaburzenie czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku profil farmakokinetyczny lamiwudyny sugeruje, że normalny proces starzenia się organizmu z towarzyszącą mu niewydolnością nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu

na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podawanie dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej istotnej toksyczności narządowej. Po zastosowaniu największych dawek obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności nerek i wątroby i sporadyczne przypadki zmniejszenia masy wątroby. Obserwowano także zmniejszenie liczby erytrocytów i neutrofilów, co najprawdopodobniej ma znaczenie kliniczne. W przeprowadzonych badaniach klinicznych tego typu zmiany występowały z małą częstością.

Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w przeprowadzonych testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydowe wykazywała działanie w cytogenetycznych badaniach *in vitro* i w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach *in vivo* lamiwudyna w dawkach, po których stężenie w osoczu krwi było około 60-70 razy większe niż przewidywane stężenia kliniczne, nie wykazywała działania genotoksycznego. Ponieważ działania mutagennego lamiwudyny *in vitro* nie można było potwierdzić w badaniach *in vivo*, można przyjąć, że lamiwudyna nie stanowi ryzyka genotoksycznego dla pacjentów poddawanych leczeniu.

Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone u zwierząt nie wykazały teratogenności i nie wykazały wpływu na płodność samców i samic. Lamiwudyna powoduje wczesną śmiertelność zarodków u ciężarnych samic królika, u których narażenie ogólnoustrojowe po podaniu lamiwudyny jest porównywalne do występującego u człowieka. Działania takiego nie obserwowano u szczurów nawet po bardzo dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości przeprowadzane u szczurów i myszy nie wykazały rakotwórczego działania lamiwudyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)  
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Magnezu stearynian

#### **Otoczka tabletki:**

Hypromeloza 2910  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Polisorbat 80  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Lek Lamivudine Aurovitas, tabletki powlekane jest dostępny w blisterach z przezroczystej folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

##### Wielkości opakowań:

Blistry: 28 i 84 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 26608

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-09-03

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2022-06-17