

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Mylan, 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.

Brzoskwiniowa, powlekana, obustronnie wypukła, o ściętych krawędziach tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem "LN1" po jednej stronie i "M" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o większej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe (patrz punkt 5.1).
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem niewykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie lamiwudyną powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką lamiwudyny jest 100 mg raz na dobę.

U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z drugim lekiem, bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności oraz w celu uzyskania szybkiego zahamowania replikacji wirusa.

Czas trwania leczenia

Optymalny czas trwania leczenia jest nieznan.

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłym 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 przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować miana HBV DNA i aktywność AlAT w surowicy, w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.

- U pacjentów z przewlekłym WZWB z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (wirus z mutacją w regionie poprzedzającym gen kodujący białko rdzeniowe - *region pre-core*), bez marskości, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia, zalecana jest ponowna ocena w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal właściwe dla danego pacjenta.
- U pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku przerwania podawania lamiwudyny, pacjenci powinni być okresowo kontrolowani w celu wykrycia nawrotu 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-asparaginian–asparaginian) może powodować zmniejszoną odpowiedź terapeutyczną na lamiwudynę, na którą wskazuje zwiększenie HBV DNA i aktywności 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 bez krzyżowej oporności na lamiwudynę, jeśli HBV DNA w surowicy pozostaje wykrywalny w 24. tygodniu lub po 24 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Do leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i aktualnie otrzymujących lamiwudynę lub u których planuje się leczenie lamiwudyną albo leczenie skojarzone lamiwudyna-zydowudyna, powinna być utrzymana dawka lamiwudyny zalecana w przypadku zakażenia HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie lamiwudyny w surowicy (AUC) zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min dawkowanie należy zmniejszyć. W przypadku konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 100 mg należy zastosować lamiwudynę w postaci roztworu doustnego (patrz Tabela 1 poniżej).

Tabela 1: Dawkowanie lamiwudyny u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem nerkowym

Klirens kreatyniny ml/min	Pierwsza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego*	Dawka podtrzymująca raz na dobę
30 do <50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 do <30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 do <15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Lamiwudyna w postaci roztworu doustnego zawiera 5 mg lamiwudyny w 1 ml.

Wyniki badań pacjentów poddawanych okresowej hemodializie (≤ 4 godz. dializy 2-3 razy w tygodniu) wskazują, że po początkowym zmniejszeniu dawki lamiwudyny dokonanej w zależności od wartości klirensu kreatyniny, dalsza zmiana dawkowania nie jest konieczna podczas trwania dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z krańcową niewydolnością wątroby oczekujących na transplantację, wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie

wpływają znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że nie jest konieczne dostosowanie dawki lamiwudyny u pacjentów z niewydolnością wątroby, jeżeli nie towarzyszy jej niewydolność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku fizjologiczny proces starzenia się organizmu z towarzyszącym mu zmniejszeniem czynności nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lamiwudynę, z wyjątkiem pacjentów z klirensen kreatyniny < 50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania 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 zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lamivudine Mylan 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

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Zaostrzenie w trakcie leczenia

Samoistne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność AlAT w surowicy może się zwiększać w trakcie zmniejszania się miana HBV DNA w surowicy. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani objawy dekompensacji czynności wątroby.

Podczas długotrwałego leczenia została wyodrębniona subpopulacja wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na lamiwudynę (mutacja YMDD wirusa HBV). U niektórych pacjentów powstanie mutacji YMDD wirusa HBV może powodować zaostrzenie zapalenia wątroby, głównie stwierdzone na podstawie zwiększenia aktywności AlAT i nawrotu replikacji HBV DNA (patrz punkt 4.2). U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, należy w oparciu o wytyczne terapeutyczne, rozważyć zmianę na lub dodanie alternatywnego leku bez krzyżowej oporności na lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

Zaostrzenia po przerwaniu leczenia

Zaostrzenie zapalenia wątroby obserwowano u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania leczenia przeciwwirusowego zapalenia wątroby typu B, i zwykle jest ono wykrywane na podstawie zwiększenia aktywności AlAT oraz ponownego pojawienia się HBV DNA w surowicy krwi. W kontrolowanych badaniach III fazy z obserwacją po okresie leczenia, bez stosowania aktywnego leku, częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT (więcej niż 3-krotnie powyżej wartości początkowej) po leczeniu, była większa u pacjentów leczonych lamiwudyną (21%) w porównaniu do otrzymujących placebo (8%). Jednakże odsetek pacjentów, u których po leczeniu zwiększona aktywność AlAT była związana ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, był mały i podobny w obu badanych grupach (patrz tabela 3, w punkcie 5.1). U pacjentów leczonych lamiwudyną większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT po leczeniu występowała między 8. i 12. tygodniem po jego zakończeniu. Większość tych zdarzeń samoograniczała się, jednak w niektórych przypadkach doszło do zgonu. W przypadku przerwania leczenia lamiwudyną u pacjentów należy okresowo kontrolować stan kliniczny i wykonywać badania czynności wątroby

(aktywność AlAT i stężenie bilirubiny w surowicy) przez co najmniej 4 miesiące, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaostrzenie u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby

U biorców narządów i pacjentów z niewyróbną marskością wątroby aktywna replikacja wirusa stanowi większe ryzyko. Z powodu krańcowej czynności wątroby u tych pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną lub w przypadku braku skuteczności leczenia może doprowadzić do ciężkiej, a nawet zakończonej zgonem niewyróbną chorobą wątroby. U takich pacjentów należy monitorować parametry kliniczne, wirusologiczne i serologiczne związane z zapaleniem wątroby typu B, czynność wątroby i nerek, odpowiedź przeciwwirusową podczas leczenia (przynajmniej raz na miesiąc), a jeżeli leczenie jest przerwane z jakiegokolwiek powodu, przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do monitorowanych parametrów laboratoryjnych należą (jako minimum) aktywność AlAT w surowicy, stężenie bilirubiny, albumin, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i ocena wiremii: antygeny i przeciwciała HBV, a jeżeli to możliwe, to także miano HBV DNA w surowicy. Pacjenci z objawami niewydolności wątroby w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia powinni być częściej kontrolowani niż jest to standardowo zalecane.

Brak wystarczających danych potwierdzających korzyści ze wznowienia leczenia lamiwudyną u pacjentów, u których wystąpiły objawy nawrotu zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu.

Zaburzenia czynności mitochondriów po ekspozycji w macicy

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynności mitochondriów, co jest najbardziej widoczne przy stosowaniu stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niezakażonych HIV niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; mają one związek przede wszystkim ze stosowaniem schematów zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) oraz zaburzenia metaboliczne (zwiększenie aktywności lipazy). Działania te miały zwykle charakter przemijający. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Nie jest obecnie wiadomo czy te zaburzenia neurologiczne są przemijające lub trwałe. Należy rozważać te działania w przypadku dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u których występują poważne objawy kliniczne, szczególnie objawy neurologiczne, o nieznanym etiologii. Objawy te nie mają wpływu na aktualne wytyczne narodowe dotyczące stosowania terapii antyretrowirusowej u kobiet w ciąży, w celu zapobiegania przenoszenia zakażenia HIV na potomstwo.

Dzieci i młodzież

Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednakże z powodu ograniczonych danych podawanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane (patrz punkt 5.1).

Zapalenia wątroby typu Delta lub typu C

Nie określono skuteczności lamiwudyny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu Delta lub typu C i zaleca się ostrożność.

Leczenie immunosupresyjne

Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych (*mutant pre-core*) oraz u otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne, w tym chemioterapię. U tych pacjentów lamiwudynę należy stosować ostrożnie.

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia lamiwudyną pacjent powinien być regularnie kontrolowany. Co 3 miesiące należy oznaczyć aktywność AlAT i miano HBV DNA, a co 6 miesięcy miano HBeAg u pacjentów z dodatnim wynikiem HBeAg.

Współistniejące zakażenie wirusem HIV

Do leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV aktualnie otrzymujących lamiwudynę lub u których planuje się leczenie lamiwudyną albo leczenie skojarzone lamiwudyna-zydowudyna, powinna być utrzymana dawka lamiwudyny zalecana w przypadku zakażenia wirusem HIV (zazwyczaj 150 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi). W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV niewymagających leczenia przeciwretrowirusowego, istnieje ryzyko wystąpienia mutacji wirusa HIV podczas stosowania samej lamiwudyny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Brak jest dostępnych informacji na temat przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B z matki na płód u kobiet ciężarnych leczonych lamiwudyną. Należy stosować zalecane standardowe procedury dotyczące szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt.

Pacjentów należy poinformować, że nie dowiedziono, aby leczenie lamiwudyną zmniejszało ryzyko przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby; dlatego nadal należy stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające przenoszeniu zakażenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produktu leczniczego Lamivudine Mylan nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę (patrz punkt 4.5).

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

Lamivudine Mylan zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tablecie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych lamiwudyny jest niewielkie z powodu ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania się z białkami osocza oraz prawie całkowitego wydalania przez nerki lamiwudyny w niezmienionej postaci.

Lamiwudyna jest w większości wydalana poprzez układ aktywnego transportu kationów organicznych. Możliwość interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami, należy brać pod uwagę szczególnie w przypadku leków, które są również głównie wydalane poprzez aktywny transport kationów organicznych, np. trimetoprimu. Inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane jedynie częściowo w tym mechanizmie i dlatego nie wykazują interakcji z lamiwudyną.

Nie wydaje się, aby substancje wydalane głównie w wyniku transportu anionów organicznych, bądź w wyniku przesączania kłębuszkowego stanowiły ryzyko wystąpienia istotnych interakcji z lamiwudyną.

Podawanie trimetoprimu i sulfametoksazolu w dawce 160 mg/800 mg powoduje zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy o około 40%. Lamiwudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę trimetoprimu i sulfametoksazolu. Jednak dopóki u pacjenta nie wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek, dopóty nie jest konieczne dostosowanie dawkowania lamiwudyny.

Obserwowano umiarkowane (28%) zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) zydowudyny w przypadku jednoczesnego jej podawania z lamiwudyną, jednakże ogólna ekspozycja (AUC) nie była istotnie zwiększona. Zydowudyna nie wykazywała wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Lamiwudyna nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z interferonem α , gdy oba leki są stosowane jednocześnie. Nie obserwowano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji u pacjentów przyjmujących lamiwudynę jednocześnie ze zwykle stosowanymi lekami immunosupresyjnymi (np. cyklosporyną A). Jednakże formalne badania dotyczące interakcji nie były przeprowadzane.

Emtrycytabina

Ze względu na podobieństwo, lamiwudyny nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto lamiwudyny nie należy stosować z innymi lekami zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Kladrybina

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sorbitol

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg (dawka dobową stosowaną u dorosłych z zakażeniem HIV) lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależnie od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania lamiwudyny z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HBV w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące lamiwudyny wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Na podstawie dostępnych danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży u ludzi (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) opisujących ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Mniej niż 1% tych kobiet była leczona z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B, podczas gdy większość była leczona z powodu zakażenia HIV z zastosowaniem większych dawek i jednoczesnym podawaniem innych leków. Lamiwudyna może być stosowana w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

U pacjentek leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Karmienie piersią

Na podstawie obserwacji ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu zakażenia HIV, osoczowe stężenia lamiwudyny u karmionych piersią osesków matek leczonych z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (mniej niż 4% stężeń w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych, gdy karmione piersią niemowlęta osiągają 24 tydzień życia. Całkowita ilość lamiwudyny przyjętej przez karmione piersią niemowlę jest bardzo mała i dlatego może prowadzić do ekspozycji wywołującej suboptymalne działanie przeciwwirusowe. WZW B u matki nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią, jeżeli u noworodka zostało zastosowane właściwe postępowanie przeciw WZW B przy urodzeniu, a nie ma dowodów na to, że małe stężenia lamiwudyny w mleku kobiecym wywołują działania niepożądane u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią może być rozważane u kobiet zdolnych do karmienia, leczonych lamiwudyną z powodu zakażenia HBV, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka, oraz korzyści z leczenia dla kobiety. W przypadku przeniesienia zakażenia HBV, pomimo zastosowanych odpowiednich środków zapobiegawczych, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią, aby zmniejszyć ryzyko powstawania u dziecka mutantów opornych na lamiwudynę.

Płodność

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń 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

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia lamiwudyną obserwowano zmęczenie i złe samopoczucie. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych lamiwudyny podejmując decyzję dotyczącą zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Występowanie działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności ALAT i CK, patrz poniżej) było podobne w grupie placebo i u pacjentów leczonych lamiwudyną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Kryteria częstości są przypisane jedynie do tych działań niepożądanych, które uznano za co najmniej prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kryteria częstości przypisane poniżej do działań niepożądanych oparte są głównie na doświadczeniu z badań klinicznych, w których uczestniczyło 1171 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności ALAT (patrz punkt 4.4)
Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności ALAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się, aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgony (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Zwiększenie aktywności CK
Często	Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe*
Nieznana	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

*W badaniach III fazy częstość obserwowana w grupie otrzymującej lamiwudynę była nie większa niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

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

Inne szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zakażeniem HIV stwierdzono przypadki zapalenia trzustki i obwodowej neuropatii (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lamiwudyną i grupą pacjentów otrzymujących placebo.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie bardzo dużych dawek lamiwudyny w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie powodowało żadnej toksyczności narządowej. Istnieją nieliczne doniesienia na temat skutków ostrego przedawkowania u ludzi. Nie było przypadków śmiertelnego przedawkowania, a pacjenci powracali do zdrowia. Nie rozpoznano żadnych charakterystycznych podmiotowych i przedmiotowych objawów przedawkowania lamiwudyny.

Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i zastosować standardowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna ulega dializie, można zastosować hemodializę, mimo że nie badano jeszcze tej metody leczenia przedawkowania lamiwudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Lamiwudyna jest lekiem przeciwwirusowym, który jest aktywny wobec wirusa zapalenia wątroby typu B, zarówno w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych, jak i u doświadczalnie zakażonych zwierząt.

Lamiwudyna jest metabolizowana, zarówno przez zakażone wirusem, jak i niezakażone komórki, do trójfosforanu (TP), który jest aktywną pochodną związku macierzystego. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny w hepatocytach wynosi 17-19 godz. *in vitro*. Trójfosforan lamiwudyny działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV.

Dalsze tworzenie wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania.

Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem α i β polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

W ocenie potencjalnego wpływu na strukturę mitochondriów, zawartość i funkcje DNA, lamiwudyna nie wykazuje istotnego działania toksycznego. W bardzo małym stopniu lamiwudyna powoduje zmniejszenie zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest na stałe włączana do mitochondrialnego DNA i nie działa jako inhibitor γ -polimerazy mitochondrialnego DNA.

Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie u pacjentów z HBeAg dodatnim i przewlekłym 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 Abbot Genostics LLOD < 1,6pg/ml)], normalizowało aktywność AlAT (u 40-72% pacjentów), wywoływało serokonwersję HBeAg (zanik HBeAg i utratę HBV DNA (oznaczane konwencjonalną metodą) z obecnością HBeAb u 16-18% pacjentów), poprawiało histologię (u 38-52% pacjentów stwierdzano obniżenie ≥ 2 punkty w skali Knodell Histology Activity Index [HAI]), zmniejszało postęp włóknienia (u 3-17% pacjentów) i marskości.

Pacjenci, u których w kontrolowanych badaniach klinicznych po roku leczenia nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBeAg, byli następnie leczeni przez dwa lata lamiwudyną co prowadziło do dalszej poprawy w zakresie włóknienia przeszłowego. U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV 41/82 (50%) pacjentów uzyskało zmniejszenie zmian zapalnych w wątrobie i 40/56 (71%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV uzyskało poprawę. Poprawę w zakresie włóknienia przeszłowego uzyskano u 19/30 (63%) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa i u 22/44 (50%) z mutacją YMDD wirusa HBV. Pogorszenie w zakresie zmian zapalnych w wątrobie w porównaniu do okresu przed leczeniem nastąpiło u 13% (11/82) pacjentów z mutacją YMDD wirusa i u pięciu procent (3/56) pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV. Postęp marskości wątroby wystąpił u 4/68 (6%) pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV, podczas gdy u żadnego pacjenta bez mutacji YMDD wirusa HBV nie obserwowano postępu marskości.

Przedłużone leczenie w badaniu przeprowadzonym w Azji (NUCB3018), częstość serokonwersji w układzie HBeAg i częstość normalizacji aktywności AlAT pod koniec 5-letniego okresu leczenia wyniosła odpowiednio 48% (28/58) i 47% (15/32). Zwiększenie częstości serokonwersji HBeAg występowało u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT; u 77% (20/26) pacjentów z początkową aktywnością AlAT > 2 x górna granica normy stwierdzono serokonwersję. Pod koniec 5 lat obserwacji u wszystkich pacjentów wartości HBV DNA były poniżej progu wykrywalności lub niższe niż przed leczeniem

Dalsze wyniki z badania nad mutacją YMDD są zamieszczone w Tabeli 2.

Tabela 2: (Badanie azjatyckie) NUCB3018: skuteczność pod koniec 5. roku w odniesieniu do obecności mutacji YMDD

Status mutacji YMDD	Pacjenci, % (n.)			
	YMDD ¹		Brak YMDD ¹	
Serokonwersja HBeAg				
Wszyscy pacjenci	38	(15/40)	72	(13/18)
Pacjenci z początkowym AlAT ≤ 1 x GGN ²	9	(1/11)	33	(2/6)
Pacjenci z początkowym AlAT >2 x GGN	60	(9/15)	100	(11/11)
Niewykrywalne miano HBV DNA				
Początkowe ³	5	(2/40)	6	(1/18)
Tydzień 260 ⁴				
Ujemne	8	(2/25)	0	
Dodatnie < początkowe	92	(23/25)	100	(4/4)
Dodatnie > początkowe	0		0	

Normalizacja AlAT				
Początkowe				
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 < początkowe	21	(6/28)	0	
Powyżej normy > początkowe	32	(9/28)	50	(2/4)

¹ 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 w czasie 5-letniej obserwacji.

² Powyżej górnej granicy normy

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

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

Dane porównawcze dotyczące mutacji YMDD były także dostępne dla oceny histologicznej, ale tylko do trzech lat. U pacjentów z mutacją YMDD 18/39 (46%) pacjentów uzyskało poprawę zmian martwiczo-zapalnych i 9/39(23%) pogorszenie. Wśród pacjentów bez mutacji YMDD, 20/27(74%) uzyskało poprawę 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 „follow-up” pacjentów z uprzednią serokonwersją, u których zaprzestano podawania lamiwudyny, późny nawrót wirologiczny wystąpił u 39% badanych. Dlatego też po serokonwersji HBeAg pacjenci powinni być okresowo kontrolowani, aby określić czy serokonwersja i odpowiedź kliniczna utrzymuje się. U pacjentów, którzy nie utrzymują 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 pacjentom otrzymującym placebo w okresie leczenia w tym samym badaniu przedstawia tabela 3. Odsetek pacjentów, którzy mieli zwiększenie aktywności AlAT w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny po zakończonym leczeniu był niski i podobny w obu grupach otrzymujących zarówno placebo jak i lamiwudynę.

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

Wartości nieprawidłowe	Pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT / Pacjenci pod obserwacją*	
	Lamiwudyna	Placebo
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe	37/137 (27%)	22/116 (19%)
AlAT ≥ 3 x wartości początkowe †	29/137 (21%)	9/116 (8%)
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe i bezwzględne AlAT > 500 j.m./l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
AlAT ≥ 2 x wartości początkowe; i bilirubina >2 x GGN i ≥ 2 x wartości początkowe	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Każdy pacjent może występować w jednej lub więcej kategoriach.

† Porównanie do 3 stopnia toksyczności zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami WHO

GGN = Górna granica normy

Doświadczenie u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB

Wstępne dane wskazują, że skuteczność lamiwudyny u pacjentów HBeAg ujemnych z CHB jest podobna do grupy pacjentów z HBeAg dodatnim gdzie 71% uzyskało zmniejszenie HBV DNA poniżej progu wykrywalności, 67% powrót do normy aktywności AlAT i 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 HBeAg ujemnych (NUCB3017) leczonych lamiwudyną. Po dwóch latach leczenia w tym badaniu, powrót do normy aktywności AlAT i HBV DNA poniżej progu wykrywalności uzyskano odpowiednio u 30/69 (43%) i 32/68 (47%) pacjentów i poprawę zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell HAI u 18/49 (37%). U pacjentów bez mutacji YMDD wirusa HBV, 14/22 (64%) pacjentów uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 1/22 (5%) pogorszenie w porównaniu z okresem przed leczeniem. U pacjentów z obecnym mutantem wirusa 4/26 (15%) uzyskało poprawę wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych i 8/26 (31%) pogorszenie w porównaniu do okresu przed leczeniem. Nie obserwowano postępu choroby w kierunku marskości.

Częstość pojawiania się 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, wzrastając do 67% po 4 latach leczenia. Rozwój mutacji YMDD wirusa HBV jest związany ze zmniejszoną odpowiedzią na leczenie u niektórych pacjentów, potwierdzaną wzrostem miana HBV DNA i aktywności AlAT w stosunku do wcześniejszego okresu leczenia, progresją objawów 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 z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z p.z.w. B i mutacją YMDD wirusa HBV i z wyrównaną chorobą wątroby (NUC20904), ze zmniejszoną wirusologiczną i biochemiczną odpowiedzią na leczenie lamiwudyną (n=95), dołączenie adefowiru dipiwoksylu 10 mg raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało średnie zmniejszenie miana HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml w porównaniu do średniego wzrostu o 0,3 log₁₀ kopii/ml u tych pacjentów, którzy otrzymywali samą lamiwudynę. Normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 31% (14/45) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do otrzymujących samą lamiwudynę 6% (3/47). Zahamowanie replikacji wirusa było zachowane (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104. tygodnia, a pacjenci wykazywali dalszą poprawę odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.

W badaniu retrospektywnym w celu oceny czynników związanych z przełomem w zakresie miana HBV DNA, 159 pacjentów z Azji, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczono lamiwudyną i obserwowano przeciętnie przez okres prawie 30 miesięcy. Pacjenci z mianem 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 mianem HBV DNA poniżej 200 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną. Ryzyko wystąpienia mutacji YMDD u pacjentów z mianem HBV DNA przekraczającym 1000 kopii/ml po 6 miesiącach (24 tygodnie) leczenia lamiwudyną wynosiło 63% w porównaniu z 13% pacjentów z mianem HBV DNA poniżej 1000 kopii/ml w 24 tygodniu leczenia lamiwudyną (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 liczby odrzutów przeszczepów spowodowane HBV, zwiększoną utratę antygenu HBsAg i częstość jednorocznego przeżycia na poziomie 76-100%.

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

Czterdziestu pacjentów (HBeAg z ujemnym wynikiem HBeAg lub z dodatnim wynikiem HBeAg) zarówno z niewyrównaną chorobą wątroby, jak i nawrotem replikacji wirusa HBV po transplantacji wątroby i także obecną mutacją YMDD zostało włączonych do ramienia otwartego badania NUC20904. Dodanie 10 mg

adefowiru dipiwoksylu raz na dobę do podawanej lamiwudyny 100 mg przez 52 tygodnie powodowało przeciętnie zmniejszenie miana HBV DNA o 4,6 log₁₀ kopii/ml. Obserwowano także poprawę czynności wątroby po roku leczenia. Ten stopień zahamowania replikacji wirusa był zachowany (kontynuacja badania NUC20917) za pomocą złożonego leczenia w trakcie drugiego roku leczenia do 104. tygodnia, a u większości pacjentów wystąpiła poprawa wskaźników czynności wątroby oraz w dalszym ciągu uzyskiwano u nich korzyści kliniczne.

Doświadczenie u pacjentów z CHB i zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby

Lamiwudyna była podawana (średnio przez okres 32 miesięcy) pacjentom z wyrównanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 651 pacjentów i histologicznie potwierdzonym włóknieniem lub marskością wątroby znacząco zmniejszając częstość ogólnego postępu choroby (34/436, 7,8% dla lamiwudyny w porównaniu do 38/215, 17,7% dla grupy placebo, $p = 0,001$) demonstrowaną przez znaczące zmniejszenie odsetka pacjentów mających wzrost wskaźnika Child –Pugh (15/436, 3,4% w porównaniu do 19/215, 8,8% $p = 0,023$) lub rozwój raka wątrobo-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 progresja 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 oraz 93% (320/345) otrzymujących lamiwudynę miało ujemny HBV DNA (metoda oznaczania VERSANT [wersja 1] bDNA próg oznaczalności $< 0,7$ MEq/ml) podczas badania.

Doświadczenie u dzieci i młodzieży

Lamiwudyna była podawana dzieciom i młodzieży z wyrównanym CHB w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 286 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Populacja pacjentów obejmowała głównie dzieci z minimalnym 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 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 utrata HBV DNA z pojawieniem się 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 ok. 1 godz. 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 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 nad podawaniem 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 godz. 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 5 do 7 godzin. Większość lamiwudyny jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania (układ transportu kationów organicznych). Na klirens nerkowy przypada około 70% wydalanej lamiwudyny.

Szczególne 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 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 bardzo 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 cytoogenetycznych w badaniach *in vitro* i w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. W badaniach *in vivo* lamiwudyna w dawkach, które dawały stężenie w osoczu krwi 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 rozrodczości przeprowadzone u zwierząt nie wykazały teratogenności i nie wykazały wpływu na płodność samców i samic. Lamiwudyna powoduje śmiertelność zarodków podawana ciężarnym samicom królików, u których narażenie ogólnoustrojowe jest porównywalne do tych osiągniętych u człowieka, ale nie u szczurów nawet przy 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 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Glikol propylenowy

Otoczka tabletki:

Opadry Yellow 03H520008 o składzie:
Hypromeloza 6mPas
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP i aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku zawierająca 84 tabletki powlekane.

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierający 28 lub 84 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22963

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 luty 2016

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

23.09.2021