

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 10 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 10 mg ламивудин (lamivudine).

Помощни вещества:

Захароза 20 % (3 g/15 ml)

Метил парахидроксибензоат

Пропил парахидроксибензоат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еривир е показан като част от комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на възрастни и деца, инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (Human Immunodeficiency Virus-HIV).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Еривир може да се прилага със или без храна.

Еривир е наличен и под формата на таблетки за пациенти с телесно тегло най-малко 14 kg (вж. точка 4.4).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетки, таблетките могат да се разтрошат и прибавят към малко количество полутвърда храна или течност, които трябва да се приемат веднага (вж. точка 5.2).

Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Препоръчителната доза Еривир е 300 mg дневно. Тя може да се прилага по 150 mg (15 ml) два пъти дневно или 300 mg (30 ml) веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Деца (с тегло под 25 kg):

Деца на възраст от 1 година: Препоръчителната доза е 5 mg/kg два пъти дневно или 10 mg/kg веднъж дневно до максимална обща дневна доза от 300 mg (30 ml) (вж. точки 4.4 и 4.5).

Деца на възраст от три месеца до една година: Препоръчителната доза е 5 mg/kg два пъти дневно. Ако не е възможно приложение два пъти дневно, може да се обмисли приложение веднъж дневно (10 mg/kg/day). Трябва да се има предвид, че данните от режима на приложение веднъж дневно са много ограничени в тази популация (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под три месеца: Липсата на достатъчно данни не позволява да се препоръча подходяща дозировка (вж. точка 5.2).

Пациенти, при които се преминава от режим с два приема дневно към режим с един прием дневно трябва да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително 12 часа след последната двукратна дневна доза и след това да продължат да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително на всеки 24 часа. Когато се преминава обратно към режим с два приема дневно пациентите трябва да приемат препоръчителната двукратна дневна доза приблизително 24 часа след последната еднократна дневна доза.

Специални популации:

Старческа възраст: Липсват конкретни данни, но се препоръчва специално внимание в тази възрастова група поради промените, свързани с възрастта, каквито са намаляването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Бъбречно увреждане: Поради намаления клирънс плазмените концентрации на ламивудин са повишени при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане. Това налага хпромьяна на дозата (вж. таблиците).

Препоръки за дозиране - Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	300 mg (30 ml) или 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) веднъж дневно 150 mg (15 ml) два пъти дневно
30 до < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) веднъж дневно
15 до < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) веднъж дневно
5 до < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) веднъж дневно
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) веднъж дневно

Няма данни за приложението на ламивудин при деца с бъбречно увреждане. На базата на допускане, че клирънсите на креатинина и ламивудин при децата са аналогични на тези при възрастните, се препоръчва дозата при деца с бъбречно увреждане да бъде редуцирана в зависимост от креатининовия клирънс в същите пропорции, както при възрастните.

Препоръки за дозиране - Деца на възраст най-малко 3 месеца и тегло по-малко от 25 kg:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	8 mg/kg или 4 mg/kg	8 mg/kg веднъж дневно 4 mg/kg два пъти дневно
от 30 до < 50	4 mg/kg	4 mg/kg веднъж дневно
от 15 до < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg веднъж дневно
от 5 до < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg веднъж дневно
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg веднъж дневно

Чернодробно увреждане: Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от нарушената функция на черния дроб. Следователно не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, освен ако не се съпътства и от бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Не се препоръчва употребата на Еpivir като монотерапия.

Бъбречно увреждане: При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, крайният плазмен полуживот на ламивудин е удължен в резултат на намаления клирънс. По тази причина се препоръчва промяна в дозата (вж. точка 4.2).

Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на високостепенен вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранната фаза при комбиниране на ламивудин с тенофовир дизопроксил fumarat и абакавир, както и с тенофовир дизопроксил fumarat и диданозин в режим на дозиране един път дневно.

Опортюнистични инфекции: Пациенти, приемащи Еpivir или някаква друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията и поради това трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Панкреатит: Рядко са били наблюдавани случаи на панкреатит. Не е ясно, обаче, дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното заболяване. Лечението с Еpivir трябва да се преустанови незабавно, ако се появят клинични симптоми или отклонения в лабораторните показатели, подсказващи панкреатит.

Митохондриална дисфункция след експозиция in utero: Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунната реактивация: В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение. При условия на имунна реактивация е съобщавано и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване: В случаите, при които ламивудин се прилага едновременно за лечение на инфекции с HIV и инфекции причинени от вируса на хепатит В (HBV), допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск за тежки и потенциално фатални нежелани ефекти от страна на черния дроб. В случай че се прилага едновременно противовирусно лечение на хепатит В и С, моля, потърсете също съответна информация за лекарствените продукти, които се използват.

Ако приемът на Eprivir при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV), се преустанови, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за репликация на вируса на хепатит В (HBV), тъй като преустановяването на приема на ламивудин може да доведе до екзацербация на хепатита (вж. кратката характеристика на Zeffix).

При пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Помощни вещества: Пациентите със захарен диабет трябва да бъдат уведомени, че всяка доза (150 mg = 15 ml) съдържа 3 g захароза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Eprivir съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат. Това може да причини алергични реакции (възможно забавени).

Педиатрична популация: В проучване, проведено при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1 Проучване ARROW) са съобщавани по-ниски нива на вирусологична супресия и по-честа

вирусна резистентност при деца, приемащи Eprivir перорален разтвор, в сравнение с тези, приемащи лекарствена форма теблетки.

При деца, когато е възможно, за предпочитане трябва да се използва схема с таблетки. Eprivir перорален разтвор, прилаган съпътстващо с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол, трябва да се използва само в случаите, когато схемата с таблетки не може да бъде приложена и ползите от лечението надвишават възможните рискове, включително по-слаба вирусна супресия. Трябва да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусното натоварване, когато Eprivir се прилага продължително с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол (напр. Ziagen перорален разтвор). Въпреки че не е проучвано, същият ефект би могъл да се очаква с други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол (вж. точка 4.5)).

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарствени взаимодействия: Eprivir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са извършвани само при възрастни.

Вероятността за метаболитни взаимодействия е ниска поради ограничения метаболизъм и слабото свързване с плазмените протеини, както и поради почти пълния бъбречен клирънс.

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg води до 40 % повишаване на експозицията на ламивудин, дължащо се на триметоприм; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Въпреки това, не се налага коригиране на дозата на ламивудин, освен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Едновременното прилагане на ламивудин с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и токсоплазмоза трябва да се избягва.

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активна бъбречна секреция чрез системата на транспорт на органични катиони, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с ламивудин. Нуклеозидните аналози (напр. диданозин) като зидовудин не се елиминират чрез този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с ламивудин.

Умерено увеличение на C_{max} (28 %) на зидовудин е било наблюдавано при едновременно прилагане с ламивудин, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Зидовудин не оказва влияние върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Поради сходство, Eprivir не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Eprivir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

In vitro ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

СУРЗА не участва в метаболизма на ламивудин, което прави малко вероятни взаимодействията с лекарства, метаболизиращи от тази система (напр. протеазни инхибитори).

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин (AUC_{∞}) и с 28%, 52%, и 55% на C_{max} на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Epivir с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусното натоварване (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. Epivir може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо. Въз основа на тези данни, рискът от малформации при хора е малко вероятен.

При пациентите, ко-инфектирани с хепатит, които се лекуват с ламивудин и след това забременяват трябва да се има предвид възможността от рецидив на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция:

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при бебета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

След перорално приложение ламивудин се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на тези, установени в серума. Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст. Препоръчва се

майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ламивудин няма ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на лечение на HIV-заболяване с Еривир.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в ред на намаляване на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

Много редки: Изолирана аплазия на червените кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, безсъние

Много редки: Периферна невропатия (или парестезия)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, симптоми от страна на носа

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария

Редки: Панкреатит, повишаване на стойностите на серумната амилаза.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Преходно повишаване на стойностите на чернодробните ензими - АСАТ, АЛАТ (AST, ALT)

Редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, алоpecia

Редки: Ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Артралгия, мускулни смущения

Редки: Рабдомиолиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, неразположение, треска.

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При условия на имунна реактивация е съобщавано и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

1 206 HIV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677), 669 от които приемат абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Прилагането на ламивудин в много високи дози при проучвания за остра токсичност при животни не е довело до органна токсичност. Има ограничени сведения за последиците от остро предозиране при човека. Не е наблюдаван летален изход и пациентите са се възстановили. След такова предозиране не са установени специфични признаци или симптоми.

В случай на предозиране състоянието на пациента трябва да се проследява и според нуждата да се прилага стандартното поддържащо лечение. Тъй като ламивудин може да се отстрани чрез диализа, при лечение на предозирането може да се използва продължителна хемодиализа, въпреки че това не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозиден аналог, АТС код: J05AF05.

Механизъм на действие

Ламивудин е нуклеозиден аналог, активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV). Ламивудин се метаболизира вътреклетъчно до активния метаболит ламивудин 5'-трифосфат. Основният му механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на вируса. Трифосфатът притежава селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Той е активен и срещу резистентни на зидовудин клинични изолати на HIV. Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентност

HIV-1 резистентността към ламивудин е свързана с развитието на M184V аминокиселинна промяна в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза. Този вариант се появява както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин. M184V мутантите проявяват значително намалена чувствителност към ламивудин и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на зидовудин вирусни изолати могат да станат чувствителни към зидовудин, когато едновременно придобиват резистентност към ламивудин. Не е установено клиничното значение на тези данни.

In vitro данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим въпреки развитието на M184V може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържането на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин въпреки появата на M184V мутация трябва да се обмисля само при случаи, когато няма други активни NRTI.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена при антиретровирусните лекарства от групата на нуклеозидните инхибитори. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1. Абакавир запазва антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

In vitro ламивудин показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцито-макрофагеални клетъчни линии и към редица родоначални клетки в костния мозък.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията ламивудин със зидовудин намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от

клиничните изпитвания показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

Резултати от клинични изпитвания показват, че комбинацията на ламивудин със зидовудин забавя появата на изолати, резистентни към зидовудин, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни лекарства.

Ламивудин е широко използван като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни средства от същия клас (нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза) или от различни класове (протеазни инхибитори, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти, приемащи ламивудин с други антиретровирусни лекарства (абакавир, невирапин/ефавиренц или зидовудин) показват, че профилът на резистентност, наблюдаван при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, по отношение на установени генотипни субституции и тяхната относителна честота.

В клинични изпитвания деца, приемащи ламивудин перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори, по-често развиват вирусна резистентност от деца, приемащи таблетки (вж. описанието на клиничния опит при педиатрична популация (проучване ARROW) и точка 5.2).

Установена е ефикасност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. ламивудин, при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V вирусни мутации.

Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към ламивудин и клиничния отговор към терапия, включваща ламивудин, продължава да бъде проучвана.

Установена е ефикасност на терапия с ламивудин в доза 100 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) (за подробни данни от клиничните изпитвания, виж лекарствената информация на Zeffix). За лечението на HIV инфекцията, обаче, е установено, че само дневна доза от 300 mg ламивудин (в комбинация с други антиретровирусни средства) е ефикасна.

Ламивудин не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV).

Дозировка с прием веднъж дневно (300 mg веднъж дневно): В проведено клинично изпитване е установено, че няма разлика между терапевтичните режими на Еривир, приеман веднъж или два пъти дневно. Тези резултати са получени при пациенти, които преди това не са били подложени на антиретровирусна терапия, предимно асимптоматични HIV инфектирани пациенти (CDC степен А).

Педиатрична популация:

Направено е рандомизирано сравнение на режим, включващ приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната Здравна Организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмичен режим, включващ приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 избрани участници са рандомизирани да

продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. Трябва да се отбележи, че при това проучване липсват клинични данни за деца под една година. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор въз основа на плазмена HIV-1 РНК по-малко от 80 копия/ml на 48-ма седмица и 96-та седмица при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW (обсервационен анализ)

	Два пъти дневно N (%)	Веднъж дневно N (%)
Седмица 0 (След ≥ 36 седмици лечение)		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-4,8% (95% CI -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Седмица 48		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-1,6% (95% CI -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Седмица 96		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-2,3% (95% CI -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Във фармакокинетично проучване (PENTA 15), при четири вирусологично контролирани участници на възраст под 12 месеца, режимът на прилагане на абакавир плюс ламивудин перорален разтвор е променен от два пъти дневно на веднъж дневно. Трима участници са имали неустановимо вирусно натоварване, а един е имал плазмена HIV-РНК 900 копия/ml на 48-ма седмица. При тези участници не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

Групата, приемаща абакавир + ламивудин веднъж дневно, показва неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност -12% за първичната крайна точка от <80 c/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (<200c/ml, <400c/ml, <1 000c/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенност на еднократен спрямо двукратен дневен прием не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусното натоварване при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

По време на рандомизирането на приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно (Седмица 0), пациентите, които са приемали лекарствена форма таблетки имат по-високо ниво на супресия на вирусния товар от тези, които по което и да е време са приемали лекарствена форма разтвор. Тези разлики са наблюдавани във всяка от различните проучвани възрастови групи. Тази разлика в степента на супресия между таблетки и разтвор се запазва в продължение на Седмица 96 при приложение веднъж дневно.

Съотношение на участници при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW с плазмена HIV-1 РНК <80 копия/ml: Подгрупов анализ по лекарствена форма

	Два пъти дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml: n/N (%)	Веднъж дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml: n/N (%)
Седмица 0 (след 36 седмици лечение)		
Схема с разтвор по което и да е време	14/26 (54)	15/30 (50)
Схема с таблетки през цялото време	236/305 (77)	222/305 (73)
Седмица 96		
Схема с разтвор по което и да е време	13/26 (50)	17/30 (57)
Схема с таблетки през цялото време	221/300 (74)	213/301 (71)

Направен е анализ на генотипната резистентност в проби от плазма на HIV-1 РНК >1 000 копия/ml. Повече случаи на резистентност са установени при пациенти, които са приемали ламивудин разтвор в комбинация с други антиретровирусни разтвори в сравнение с тези, които са приемали подобни дози от лекарствена форма таблетки. Това е в съответствие с по-ниските нива на вирусна супресия, наблюдавани при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламивудин се резорбира добре в гастроинтестиналния тракт и бионаличността на перорално приложение ламивудин при възрастни обикновено е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. Въз основа на данни от изпитване при здрави доброволци е установено, че при терапевтични дози от 150 mg два пъти дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} и C_{min} на ламивудин са съответно 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) и 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %). Средната (CV) AUC при интервал на дозиране от 12 часа е 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). При терапевтична доза от 300 mg веднъж дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} , C_{min} и AUC за 24 часа са съответно 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) и 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Едновременното приложение на ламивудин с храна води до забавяне на t_{max} и снижаване на C_{max} (понижение с 47 %). Бионаличността на ламивудин, обаче (базирана на AUC) не се повлиява.

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да оказва влияние върху фармацевтичното качество и затова не се очаква да доведе до промяна в терапевтичния ефект. Това заключение се основава на физиохимични и фармакокинетични данни, като се предполага, че пациентът разтрошава и прехвърля 100% от таблетката и я поглъща веднага.

Едновременното приложение със зидовудин води до увеличение на експозицията на зидовудин с 13 % и повишение на максималните плазмени нива с 28 %. Счита се, че това не е от значение за безопасността на пациента и поради това не е необходимо коригиране на дозата.

Разпределение

При изследвания след интравенозно приложение средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаван е среден плазмен полуживот от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, с преобладаващо отделяне през бъбреците (> 70 %) чрез системата на транспорт на органични катиони.

Ламивудин показва линейна фармакокинетика при дозови граници, надхвърлящи терапевтичните, както и ограничено свързване с албумина - главния плазмен протеин (< 16 % - 36 % със серумния албумин при изследвания *in vitro*).

Има ограничени данни за проникване на ламивудин в централната нервна система и за достигането му до цереброспиналната течност. Средното отношение на концентрациите на ламивудин цереброспинална течност/серум 2-4 часа след перорално приложение е приблизително 0,12. Действителната степен на проникване, както и неговата връзка с клиничната ефикасност, са неизвестни.

Биотрансформация

Активният метаболит, вътреклетъчният ламивудин трифосфат, притежава удължен терминален полуживот в клетката (16 до 19 часа) в сравнение с плазмения полуживот на ламивудин (5 до 7 часа). При 60 здрави възрастни доброволци е установено, че EpiVir 300 mg, приет веднъж дневно, е фармакокинетично еквивалентен в стационарно състояние с EpiVir 150 mg, приет два пъти дневно по отношение на AUC_{24} и C_{max} на вътреклетъчния трифосфат.

Ламивудин се отделя предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска поради слабата степен на метаболизиране в черния дроб (5-10 %) и на свързване с плазмените протеини.

Елиминиране

Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че отделянето на ламивудин се повлиява от нарушената бъбречна функция. Препоръчителната схема на дозиране при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min е показана в раздела за дозировката (вж. точка 4.2).

Взаимодействието с триметоприм, съставна част на ко-тримоксазол, води до увеличение с 40 % на експозицията на ламивудин в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (вж. точки 4.5 и 4.2). Прилагането на ко-тримоксазол с ламивудин при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

Специални популации

Деца: Абсолютната бионаличност на ламивудин (приблизително 58-66 %) е по-ниска при пациенти под 12 години. При деца приложението на таблетки, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни таблетки води до по-високи плазмени AUC_{∞} и C_{max} на ламивудин в сравнение с перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори. Деца, приемащи ламивудин перорален разтвор в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат плазмена експозиция на ламивудин в диапазона на стойностите, наблюдавани при възрастни. Деца, приемащи ламивудин перорални таблетки в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат по-висока плазмена експозиция на ламивудин от деца, приемащи перорален разтвор, тъй като с лекарствената форма таблетка се прилагат по-високи дози mg/kg и лекарствената форма таблетка има по-висока бионаличност (вж. точка 4.2). Педиатричните фармакокинетични проучвания с лекарствените форми перорален разтвор и таблетка показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC_{0-24} , еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза.

Фармакокинетичните данни за пациенти на възраст под три месеца са ограничени. При новородени на възраст една седмица клирънсът на ламивудин при перорален прием е по-малък в сравнение с този при по-големи деца. Това вероятно се дължи на незрялост на бъбречната функция и вариабилна резорбция. Ето защо, за да се постигнат еднакви експозиции при възрастни и деца, подходяща доза за новородени е 4 mg/kg/ден. Оценките на гломерулната

филтрация предполагат, че за да се постигне еднаква експозиция при възрастни и деца, подходяща доза за деца на възраст на и над шест седмици може да бъде 8 mg/kg/ден.

Получени са фармакокинетични данни от 3 фармакокинетични проучвания (PENTA 13, PENTA 15 и ARROW PK подпроучване), включващи деца на възраст под 12 години. Данните са представени в таблицата по-долу:

Обобщени данни за плазмената AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) на ламивудин в стационарно състояние и статистическо сравнение на перорално приложение веднъж дневно и два пъти дневно в проучванията

Проучване	Възрастова група	Ламивудин 8mg/kg приложение веднъж дневно Средно геометрично (95% CI)	Ламивудин 4 mg/kg приложение два пъти дневно Средно геометрично (95% CI)	Сравнение веднъж спрямо два пъти дневно GLS Средно отношение (90% CI)
ARROW PK подпроучване Част 1	3 до 12 години (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 до 12 години (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 до 36 месеца (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

В проучването PENTA 15 средната геометрична плазмена AUC(0-24) (95% CI) на ламивудин на четирима участници на възраст под 12 месеца, които са преминали от режим на приложение два пъти дневно на режим на приложение веднъж дневно (вж. точка 5.1) е 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение веднъж дневно и 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение два пъти дневно.

Бременност: При перорално приложение фармакокинетиката на ламивудин в периода на късна бременност е подобна на тази при пациентки, които не са бременни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на ламивудин във високи дози върху опитни животни по време на токсикологичните изследвания не е било свързано със значителна органна токсичност. При най-високите дозови нива са наблюдавани незначителни ефекти върху показателите на чернодробната и бъбречната функция, понякога заедно с намаление на теглото на черния дроб. Отбелязаните клинично значими ефекти са намаление на броя на червените кръвни клетки и неутропения.

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 40-50 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, смята се, че ламивудин не би трябвало да представлява риск за генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

Проведено е изпитване за трансплацентарна генотоксичност при маймуни, сравняващо приложението на зидовудин като монотерапия и комбинацията зидовудин и ламивудин при

експозиция еквивалентна на тази при хората. Резултатите от изпитването показват, че плодовете, експонирани на комбинацията *in utero*, са с по-висока степен на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК в множество органи на плода, както и с по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с плодовете, експонирани на монотерапия със зидовудин. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

Резултатите от продължителни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не са показали канцерогенен потенциал, който да е от значение за човека.

Проучване по отношение на фертилитета при плъхове показва, че ламивудин няма ефект върху фертилитета при мъжките или женските индивиди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза 20 % (3 g/15 ml)
Метил парахидроксибензоат
Пропил парахидроксибензоат
Безводна лимонена киселина
Пропилен гликол
Натриев цитрат
Искусствен аромат на ягода
Искусствен аромат на банан
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Пероралният разтвор трябва да се изхвърли един месец след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Картонена кутия с бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 240 ml перорален разтвор, с капачка, предотвратяваща отварянето от деца. Опаковката съдържа също полиетиленов адаптер за спринцовка и спринцовка от 10 ml за перорално дозиране, съставена от полипропиленов резервоар (градуиран в ml) и полиетиленово бутало.

Дозиращата спринцовка за перорално приложение е предназначена за прецизно измерване на предписаната доза. Инструкции за използването ѝ са включени в листовката за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 август 1996 г.
Дата на последно подновяване: 28 юли 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.