

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epivir 10 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje lamivudinum 10 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 15ml dávka obsahuje 3 g sacharosy (20 % w/v)

Methylparaben

Propylparaben

Jedna 15ml dávka obsahuje 300 mg propylenglykolu.

Jedna 15ml dávka obsahuje 44,1 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epivir je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirotiky k terapii dospělých a dětí infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekcí HIV.

Epivir lze podávat s jídlem nebo nalačno.

Epivir je dostupný také ve formě tablet pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 14 kg (viz bod 4.4).

Pacienti přecházející z léčby lamivudinem ve formě tablet na lamivudin ve formě perorálního roztoku se mají řídit doporučeními pro dávkování konkrétní lékové formy (viz bod 5.2).

Pro pacienty, kteří nemohou polykat tablety, lze také tablety rozdrtit a přidat k malému množství polotuhé potravy nebo tekutiny; to je pak nutno spolknout ihned (viz bod 5.2.).

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Doporučené dávkování přípravku Epivir je 300 mg denně. Může se též podávat buď 150 mg (15 ml) dvakrát denně nebo 300 mg (30 ml) jednou denně (viz bod 4.4).

Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):

Děti od jednoho roku věku: Doporučené dávkování je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denně nebo 1 ml/kg (10 mg/kg) jednou denně (viz body 4.4 a 4.5).

Děti od tří měsíců do jednoho roku věku:

Doporučená dávka je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denně. Není-li režim dvakrát denně možný, lze zvážit režim jednou denně (10 mg/kg/den). Je nutno vzít v úvahu, že údaje pro režim jednou denně jsou u této populace velmi omezené (viz body 4,4, 5.1 a 5.2).

Děti mladší než tři měsíce věku:

Dostupné údaje jsou omezené a nedostatečné k tomu, aby bylo možné navrhnout specifická doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

Zvláštní populace:

Starší osoby:

Nejsou k dispozici specifické údaje; v této věkové skupině je však doporučena speciální péče vzhledem ke změnám souvisejícím s věkem, jako je například pokles funkce ledvin a změny hematologických parametrů.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin dochází následkem snížené clearance lamivudinu k vzestupu jeho koncentrací. Proto je zapotřebí upravit dávkování (viz tabulky).

Doporučené dávkování u dospělých, dospívajících a dětí (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Clearance kreatininu (ml/min)	První dávka	Udržovací dávkování
≥ 50	300 mg (30 ml) nebo 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) nebo 150 mg (15 ml) dvakrát denně
30 až < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) jednou denně
15 až < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) jednou denně
5 až < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) jednou denně
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) jednou denně

Nejsou k dispozici údaje o použití lamivudinu u dětí s poruchou funkce ledvin. Na základě předpokladu, že clearance kreatininu a clearance lamivudinu jsou u dětí v podobném vztahu jako u dospělých, se doporučuje, aby dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin bylo redukováno podle jejich clearance kreatininu, úměrně jako u dospělých. Pro dosažení doporučeného dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin ve věku alespoň 3 měsíce a tělesnou hmotností nižší než 25 kg může být nejvhodnější Epivir 10 mg/ml perorální roztok.

Doporučené dávkování u dětí ve věku alespoň 3 měsíce a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg:

Clearance kreatininu (ml/min)	První dávka	Udržovací dávkování
≥ 50	10 mg/kg nebo 5 mg/kg	10 mg/kg jednou denně nebo 5 mg/kg dvakrát denně
30 až < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jednou denně
15 až < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jednou denně

5 až < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jednou denně
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jednou denně

Porucha funkce jater:

Údaje získané sledováním pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že porucha funkce jater nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Na základě těchto údajů středně závažná ani závažná porucha funkce jater, pokud není doprovázena poruchou funkce ledvin, není důvodem pro úpravu dávkování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Přípravek Epivir se nedoporučuje k monoterapii.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se následkem snížené clearance lamivudinu prodlužuje jeho terminální plazmatický poločas, a proto je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

Trojkombovaná nukleosidová léčba:

Když byl lamivudin kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a abakavirem nebo také s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký výskyt virologického selhání a vznik rezistence v časně fázi.

Oportunní infekce:

U pacientů užívajících přípravek Epivir nebo jakékoli jiné antiretrovirotikum se i přes tuto léčbu mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

Pankreatitida:

Vzácně se vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny farmakoterapií nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Epivir neprodleně zastavena.

Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero:

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace:

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Porucha funkce jater:

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a HBV, jsou další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B dostupné v SPC přípravku Zeffix.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a pacienti léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Zastaví-li se podávání přípravku Epivir pacientům současně infikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vyvolat akutní exacerbaci hepatitidy (viz SPC pro Zeffix).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušeni nebo zastavení léčby (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Diabetiky je nutné upozornit na to, že jedna dávka perorálního roztoku (150 mg = 15 ml) obsahuje 3 g sacharosy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy, jako jsou intolerance fruktosy, glukoso-galaktosová malabsorpce a insuficience sacharasy-izomaltasy, by tento přípravek neměli užívat.

Epivir obsahuje methylparaben a propylparaben. Tyto látky mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně s možným opožděným nástupem).

Pediatrická populace:

Ve studii provedené s pediatrickými pacienty (viz bod 5.1 studie ARROW) byly u dětí užívajících perorální roztok Epivir hlášeny nižší podíly virologické suprese a častější virové rezistence ve srovnání s dětmi, které užívaly lékovou formu tablet.

Kdykoli je to u dětí možné, je vhodnější užít léčivé přípravky ve formě tablet. Epivir perorální roztok podaný současně s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol se má užít pouze, pokud nelze použít přípravky v tabletové formě a přínosy léčby převáží možná rizika včetně nižší virologické suprese. Zvažte častější monitorování virové zátěže HIV-1, je-li Epivir užíván současně s chronicky podávanými léčivými přípravky obsahujícími sorbitol (např. Ziagen perorální roztok). I když to nebylo studováno, totožný účinek se dá očekávat s dalšími osmoticky působícími polyalkoholy nebo monosacharidovými alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol (viz bod 4.5)).

Osteonekróza:

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Lékové interakce:

Epivir se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími lamivudin nebo přípravky obsahujícími emtricitabin (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Vzhledem k omezenému metabolismu lamivudinu, k jeho omezené vazbě na plazmatické proteiny a k jeho téměř kompletní renální clearance je pravděpodobnost metabolických interakcí nízká.

Současná aplikace lamivudinu a kombinace trimethoprim/sulfamethoxazol v dávce 160 mg/800 mg má vlivem trimethoprimové složky (sulfamethoxazolová složka se interakce neúčastní) za následek 40% zvýšení expozice lamivudinu. Pokud však pacient nemá poškozené renální funkce, není nutné dávkování lamivudinu upravovat (viz bod 4.2). Lamivudin neovlivňuje farmakokinetiku trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu. Jestliže je žádoucí současná aplikace lamivudinu a kotrimoxazolu, mají být takto léčeni pacienti klinicky sledováni. Je třeba se vyhnout současné aplikaci lamivudinu a vysokých dávek kotrimoxazolu používaných v terapii pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jiroveci* nebo v terapii toxoplazmózy.

Je třeba brát v úvahu možnost interakcí s jinými současně aplikovanými léčivými přípravky, zejména jde-li o léčivé přípravky, jejichž hlavní eliminační cestou je aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému pro organické kationty; např. trimethoprim. Jiná léčiva (např. ranitidin, cimetidin) jsou tímto mechanismem eliminována jen zčásti a nebylo prokázáno, že by interagovala s lamivudinem. Nukleosidové analogy (např. didanosin) podobně jako zidovudin nejsou eliminovány tímto mechanismem, a jejich interakce s lamivudinem je proto nepravděpodobná.

Při společném podání zidovudinu s lamivudinem byl pozorován mírný (28%) vzestup C_{max} zidovudinu, ale celková expozice (AUC) zidovudinu se významně nemění. Zidovudin nemá vliv na farmakokinetiku lamivudinu (viz bod 5.2).

Vzhledem k podobnosti se Epivir nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako emtricitabinem. Epivir se také nesmí užívat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudin (viz bod 4.4).

Lamivudin *in vitro* inhibuje intracelulární fosforylací kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Lamivudin není metabolizován enzymovým systémem CYP3A, a interakce s léčivými metabolizovanými tímto systémem (např. PI) proto nejsou pravděpodobné.

Současné podání roztoku sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) s jednorázovou dávkou 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku vedlo u dospělých k na dávce závislým snížením expozice lamivudinu (AUC_{∞}) o 14 %, 32 %, resp. 36 %, a C_{max} lamivudinu o 28 %, 52 %, resp. 55 %. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat chronického současného podávání přípravku Epivir s léčivými přípravky

obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, nelze-li se současnému chronickému podávání vyhnout.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecně se při rozhodování, zda užít antiretrovirotika k léčbě infekce HIV u těhotných žen a zároveň tak snížit riziko vertikálního přenosu HIV na novorozence, musí vzít v úvahu údaje od zvířat i klinická zkušenost od těhotných žen.

Studie lamivudinu na zvířatech ukázaly na vzestup raných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3). U lidí byl pozorován přestup lamivudinu placentou.

Více než 1 000 výstupů z užívání během prvního trimestru a více než 1 000 výstupů z užívání během druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují žádný malformační účinek a účinek na plod/novorozence. Epivir lze užívat během těhotenství, je-li to klinicky potřebné. Na základě těchto údajů je riziko malformací u člověka nepravděpodobné.

U pacientek současně infikovaných virem hepatitidy, které jsou léčeny lamivudinem a následně otěhotní, je třeba si uvědomit, že po vysazení lamivudinu může dojít k relapsu hepatitidy.

Mitochondriální dysfunkce:

In vitro a *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců, kteří byli *in utero* a/nebo postnatálně vystaveni působení nukleosidových analogů (viz bod 4.4).

Kojení

Lamivudin se po perorálním podání vylučoval do mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím nacházejícím se v séru. Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje. Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

Fertilita

Studie se zvířaty prokázaly, že lamivudin nemá vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby onemocnění HIV přípravkem Epivir byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie.

Velmi vzácné: čistá aplázie červených krvinek.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: laktátová acidóza.

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, nespavost.

Velmi vzácné: periferní neuropatie (nebo parestezie).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel, nosní symptomy.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, abdominální bolest nebo křeče, průjem.

Vzácné: pankreatitida, zvýšení hladin amyláz v séru.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT).

Vzácné: hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kopřivka, alopecie.

Vzácné: angioedém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie, svalové poruchy.

Vzácné: rhabdomyolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava, malátnost, horečka.

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Podání velmi vysokých dávek lamivudinu ve studiích akutní toxicity na zvířatech nevedlo k projevům orgánové toxicity. O následcích akutní ingesce nadměrných dávek u lidí jsou k dispozici omezené údaje. Případy nebyly fatální a pacienti se zotavili. Po těchto předávkováních nebyly identifikovány specifické známky nebo symptomy.

Dojde-li k předávkování, pacient má být sledován a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpurná léčba. Jelikož lamivudin je odstranitelný dialýzou, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, třebaže takové studie nebyly prováděny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidová analoga. ATC kód: J05AF05

Mechanismus účinku

Lamivudin je nukleosidový analog působící proti viru lidské imunodeficiencie (HIV) a viru hepatitidy B (HBV). Intracelulárně je metabolizován na aktivní formu lamivudin-5-trifosfát. Hlavním mechanismem jeho účinku je ukončení řetězce při reverzní transkripci HIV. *In vitro* má lamivudin-5-trifosfát selektivní inhibiční účinnost na replikaci HIV-1 a HIV-2 a je účinný rovněž proti klinickým izolátům HIV rezistentním na zidovudin. *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirových (testované látky: abakavir, didanosin, nevirapin a zidovudin).

Rezistence

Rezistence HIV-1 na lamivudin zahrnuje změnu aminokyseliny M184V poblíž aktivního místa reverzní transkriptázy (RT). Tato varianta vzniká jak *in vitro*, tak i u HIV-1 infikovaných pacientů léčených antiretrovirovým režimem obsahujícím lamivudin. Mutanty M184V mají významně sníženou citlivost na lamivudin a vykazují sníženou schopnost replikace *in vitro*. Z *in vitro* studií vyplývá, že virus rezistentní k zidovudinu se může stát zidovudin senzitivním, pokud současně získá rezistenci k lamivudinu. Klinický význam těchto nálezů není zcela objasněn.

Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Zkřížená rezistence daná M184V RT je omezena jen na antiretrovirové přípravky ze skupiny nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si uchovávají svou antiretrovirovou účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním na lamivudin. Abakavir si uchovává svou antiretrovirovou účinnost proti HIV-1, když je rezistence k lamivudinu vyvolána jen mutací M184V. Mutanta M184V RT vykazuje 4násobně nižší citlivost na didanosin. Klinický význam těchto nálezů není znám. Neexistuje standardní metoda testování citlivosti *in vitro*, a tak se výsledky mohou lišit na základě metodických faktorů.

In vitro vykazuje lamivudin nízkou cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, zavedeným buněčným liniím lymfocytů a monocytů-makrofágů a různým zárodečným buňkám kostní dřeně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou zátěž HIV-1 a zároveň zvyšuje počty buněk CD4. Výsledky podle klinických kritérií svědčí o tom, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem významně snižuje riziko další progresse onemocnění a mortality.

Důkazy z klinických studií ukazují, že kombinace lamivudinu a zidovudinu oddálí výskyt zidovudin rezistentních izolátů u pacientů bez předchozí antiretrovirové léčby.

Lamivudin byl široce užíván jako součást antiretrovirové kombinované léčby s dalšími antiretrovirovými léčivy stejné třídy (NRTI) a jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Výsledek z klinické studie u pediatrických pacientů léčených lamivudinem spolu s dalšími antiretrovirovými (abakavirem, nevirapinem/efavirenzem nebo zidovudinem) ukázal, že profil rezistence pozorované u pediatrických pacientů je podobný profilu pozorovanému u dospělých; na základě detekovaných genotypových substitucí a jejich relativní četnosti.

U dětí léčených perorálním roztokem lamivudinu spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky v klinických studiích se vyvinula virová rezistence častěji než u dětí léčených tabletami [viz popis klinické zkušenosti u pediatrické populace (studie ARROW) a bod 5.2].

Antiretrovirová léčba složená z více léčiv a obsahující lamivudin byla účinná u pacientů před tím neléčených, jakož i u pacientů infikovaných virem obsahujícími mutaci M184V.

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV k lamivudin a klinickou odpovědí na léčbu obsahující lamivudin je stále ještě předmětem výzkumu.

Lamivudin v dávce 100 mg jednou denně byl účinný i v léčbě chronické infekce HBV u dospělých pacientů (podrobnosti týkající se klinických studií viz informace o preskripci přípravku Zeffix). Bylo však zjištěno, že v léčbě HIV infekce je účinná pouze dávka 300 mg lamivudinu denně (v kombinaci s jinými antiretrovirovými preparáty).

Lamivudin nebyl zvláště zkoumán u pacientů současně infikovaných HIV a HBV.

Dávkování jednou denně (300 mg jednou denně):

Klinické studie prokázaly noninferioritu mezi dávkováním přípravku Epivir jednou denně a dvakrát denně. Tyto výsledky byly získány u skupiny pacientů ještě neléčených antiretrovirovými, primárně sestavené z asymptomatických HIV infikovaných pacientů (CDC stupeň A).

Pediatrická populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)

	Dvakrát denně	Jednou denně
--	---------------	--------------

	N (%)	N (%)
Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	
48. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
96. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V době randomizace na dávkování jednou denně nebo dvakrát denně (týden 0) měli pacienti léčení lékovými formami tablet v jakémkoli okamžiku vyšší podíl suprese virové nálože než pacienti léčení lékovými formami perorálního roztoku. Tyto rozdíly byly pozorovány v každé jednotlivé studované věkové skupině. Tento rozdíl v podílech suprese mezi tabletami a roztokem přetrval u dávkování jednou denně do 96. týdne.

Podíl jedinců při randomizaci na dávkování abakaviru + lamivudinu jednou denně versus dvakrát denně ve studii ARROW u plazmatické HIV-1 RNA <80 kopií/ml: Analýza podskupin podle lékové formy

	Dvakrát denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)	Jednou denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)
Týden 0 (po 36 týdnech léčby)		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	14/26 (54)	15/30 (50)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	236/305 (77)	222/305 (73)
96. týden		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	13/26 (50)	17/30 (57)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	221/300 (74)	213/301 (71)

Analýzy genotypové rezistence byly provedeny na vzorcích s hladinou HIV-1 RNA v plazmě > 1 000 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali roztok lamivudinu v kombinaci s dalšími antiretrovirovými roztoky, bylo detekováno více případů rezistence ve srovnání s pacienty, kteří dostávali podobné dávky v lékové formě tablet. To je v souladu s nižšími podíly antivirové suprese pozorovanými u těchto pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamivudin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu; jeho biologická dostupnost po perorálním podání je u dospělých normálně 80 až 85 %. Průměrná doba (t_{max}) do dosažení maximálních koncentrací v krevním séru (C_{max}) po perorálním podání je kolem jedné hodiny. Na základě údajů získaných ve studii se zdravými dobrovolníky, kteří užívali terapeutickou dávku 150 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že průměrná plazmatická C_{max} v ustáleném stavu je 1,2 µg/ml (24 %) a C_{min} 0,09 µg/ml (27 %). Průměrná AUC v ustáleném stavu při 12hodinovém dávkovacím intervalu je 4,7 µg.h/ml (18 %). U terapeutické dávky 300 mg jednou denně jsou v ustáleném stavu průměrné C_{max} , C_{min} a 24hodinová AUC následující: 2,0 µg/ml (26 %); 0,04 µg/ml (34 %) a 8,9 µg.h/ml (21 %).

Užití lamivudinu spolu s jídlem má za následek delší t_{max} a nižší C_{max} (snížení o 47 %). Celkový rozsah absorpce lamivudinu (hodnocen podle AUC) však není ovlivněn.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyziologických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrťe a do úst přenese 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

Současné podání zidovudinu a lamivudinu má za následek 13% vzestup expozice zidovudinu a 28% vzestup maximálních plazmatických hladin zidovudinu. To se z hlediska bezpečnosti pacienta nepovažuje za významné, a není tedy nutné upravovat dávkování.

Distribuce

Průměrný distribuční objem zjištěný ve studiích po nitrožilním podání lamivudinu je 1,3 l/kg. Pozorovaný poločas eliminace je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg a hlavní měrou se na ní podílí renální clearance (> 70 %) cestou transportního systému pro organické kationty.

Lamivudin vykazuje v rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a omezenou vazbu na hlavní plazmatickou bílkovinu - albumin (< 16 až 36 % na sérový albumin ve studiích *in vitro*).

Omezené údaje svědčí o tom, že lamivudin proniká do centrálního nervového systému a dostává se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrný poměr koncentrací lamivudinu v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 0,12. Skutečný rozsah průniku ani jeho vztah ke klinické účinnosti není znám.

Biotransformace

Intracelulární aktivní forma lamivudin trifosfát má v buňce prodloužený terminální poločas (16 až 19 hodin) ve srovnání s plazmatickým poločasem lamivudinu (5 až 7 hodin). U 60 zdravých dospělých dobrovolníků bylo prokázáno, že podávání přípravku Epivir 300 mg 1x denně je v rovnovážném stavu farmakokineticky bioekvivalentní s přípravkem Epivir 150 mg podávaným dvakrát denně se zřetelem na AUC_{24} a C_{max} intracelulárního trifosfátu.

Lamivudin je vylučován hlavně renální exkrecí v nezměněné formě. Vzhledem k malému rozsahu hepatální biotransformace lamivudinu (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nízké vazbě na plazmatické proteiny je pravděpodobnost metabolických interakcí lamivudinu s jinými léčivými látkami malá.

Eliminace

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. Doporučený dávkovací režim pro pacienty s clearance kreatininu pod 50 ml/min je uveden v bodě 4.2.

Interakce s trimethoprimem, který je složkou kotrimoxazolu, v terapeutických dávkách způsobuje 40% vzestup expozice lamivudinu. Z tohoto důvodu však není nutné upravovat dávkování, pokud nejde o pacienta s poruchou funkce ledvin (viz body 4.5 a 4.2). Podávání kotrimoxazolu (tj. kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu) současně s přípravkem Epivir u pacientů s poruchou funkce ledvin by se mělo pečlivě uvážit.

Zvláštní populace

Děti:

Absolutní biologická dostupnost lamivudinu (přibližně 58 až 66 %) byla u pediatrických pacientů pod 12 let věku snížena. U dětí vedlo podání tablet spolu s dalšími antiretrovirovými tabletami k vyššímu AUC_∞ a C_{max} lamivudinu v plazmě než podání perorálního roztoku spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky. Děti dostávající lamivudin perorální roztok podle doporučeného dávkovacího režimu dosáhly plazmatických expozic lamivudinu v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých. Děti dostávající perorální tablety lamivudinu podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg a tablety mají vyšší biodostupnost (viz bod 4.2). Pediatrické studie farmakokinetiky jak s perorálním roztokem tak i s tabletami prokázaly, že při podávání jednou denně jsou dosaženy ekvivalentní AUC₀₋₂₄ jako při dávkování dvakrát denně při stejné celkové denní dávce.

Farmakokinetické údaje získané sledováním pacientů mladších než tři měsíce jsou omezené. U novorozenců ve věku 1 týden byla v porovnání se staršími pediatrickými pacienty snížena clearance perorálně podaného lamivudinu, pravděpodobně v důsledku nezralé renální funkce a variabilní absorpce. K dosažení podobné expozice jako u dospělých je pro novorozence vhodná dávka 4 mg/kg/den. Stanovení glomerulární filtrace nasvědčuje, že k dosažení podobné expozice jako u dospělých a dětí je u šestitýdenních a starších dětí dávka 8 mg/kg/den.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

Souhrn AUC (0-24) (μg.h/ml) lamivudinu v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii

Studie	Věková skupina	Lamivudin 8 mg/kg dávkování jednou denně- geometrický průměr (95% CI)	Lamivudin 4 mg/kg dávkování dvakrát denně- geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (N = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 až 12 let (N = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 až 36 měsíců (N = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry AUC₍₀₋₂₄₎ lamivudinu v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1),

10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml u dávkování jednou denně a 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml u dávkování dvakrát denně.

Těhotenství:

Farmakokinetika perorálně podaného lamivudinu byla v období pokročilé gravidity podobná jako u negravidních žen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na zvířatech nebylo podání lamivudinu ve vysokých dávkách spojeno s podstatnou orgánovou toxicitou. Při nejvyšších dávkováních byly pozorovány nepříliš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasnou sníženou hmotností jater. K zaznamenaným klinicky relevantním příznakům patřil pokles počtu erytrocytů a neutropenie.

Lamivudin nebyl mutagenní v testech na bakteriích, ale podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy vykázal mutagenní účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu myšího lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace 40krát až 50krát vyšší než předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagenní působení lamivudinu *in vitro* nebylo potvrzeno testy *in vivo*, usuzuje se, že by lamivudin pro pacienty, kteří jsou jím léčeni, neměl představovat genotoxické riziko.

Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní lidské. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových analogů měl vyšší úroveň jejich včlenění do DNA mnohých fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Výsledky dlouhodobých testů kancerogenity lamivudinu u potkanů a myší neprokázaly kancerogenní potenciál relevantní pro člověka.

Studie fertility u potkanů prokázala, že lamivudin nemá vliv na samčí ani samičí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa 20 % w/v (3 g/15 ml)
Methylparaben
Propylparaben
Kyselina citronová
Propylenglykol
Dihydrát natrium-citrátu
Umělé jahodové aroma
Umělé banánové aroma
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po uplynutí jednoho měsíce od prvního otevření se musí roztok zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá (HDPE) lahev obsahující 240 ml perorálního roztoku s bezpečnostním uzávěrem proti otevření dítětem. Součástí balení je rovněž polyethylenový adaptér a perorální dávkovací stříkačka o obsahu 10 ml, která se skládá z polypropylenového barelu (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

Perorální dávkovací stříkačka je určena k přesnému měření předepsané dávky perorálního roztoku. Pokyny pro používání jsou součástí balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/96/015/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 8. srpna 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.