

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg lamivudin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 0,378 mg natrium.

Varje 300 mg filmdragerad tablett innehåller 0,756 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Vita, rombformade tabletter med brytskåra och ingraverade med "GX CJ7" på båda sidorna.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Grå, rombformade och ingraverade med "GX EJ7" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epivir är indicerat som en del i antiretroviral kombinationsbehandling av vuxna och barn infekterade med humant immunbristvirus (HIV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall endast initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Epivir kan ges med eller utan mat.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas.

Epivir finns också tillgängligt som oral lösning för barn över 3 månaders ålder som väger mindre än 14 kg eller för patienter som inte kan svälja tabletter (se avsnitt 4.4).

Patienter som byter mellan lamivudin oral lösning och lamivudin tabletter ska följa de doseringsrekommendationer som är specifika för formuleringen (se avsnitt 5.2).

Alternativt, för patienter som har svårt att svälja tabletter, kan tabletten/tabletterna krossas och tillsättas till en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2)

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Den rekommenderade dosen av Epivir är 300 mg dagligen. Denna dos kan ges antingen som 150 mg två gånger dagligen eller 300 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

300 mg tabletten är endast lämplig för dosering en gång per dag.

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Epivirtabletter.

Barn som väger ≥ 20 kg och < 25 kg: Den rekommenderade doseringen av Epivir är 225 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (hälften av en 150 mg tablett) på morgonen och 150 mg (en hel 150 mg tablett) på kvällen, eller som 225 mg (en och en halv 150 mg tablett) en gång dagligen.

Barn som väger 14 till \leq 20 kg: Den rekommenderade dosen är 150 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (häften av en 150 mg tablett) två gånger dagligen, eller 150 mg (en hel 150 mg tablett) en gång dagligen.

Barn från 3 månaders ålder: Eftersom en exakt dosering inte kan uppnås med formuleringen 300 mg tabletter utan brytskåra i denna patientgrupp, rekommenderas att formuleringen Epivir 150 mg tabletter med brytskåra används och att de motsvarande rekommenderade doseringsanvisningarna följs.

Barn under tre månader: Tillgängliga data är för begränsade för att specifika doseringsrekommendationer ska kunna ges (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Äldre: För närvarande saknas data. Särskild försiktighet rekommenderas emellertid för denna åldersgrupp på grund av

åldersrelaterade förändringar som försämrade njurfunktion och förändring av hematologiska parametrar.

Nedsatt njurfunktion: Plasmakoncentrationerna av lamivudin ökar vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Vid kreatininclearance under 30 ml/min justeras dosen genom att ge Epivir oral lösning (se tabeller).

Doseringsrekommendationer - Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	300 mg eller 150 mg	300 mg 1 gång dagligen eller 150 mg 2 gånger dagligen
30 till <50	150 mg	150 mg 1 gång dagligen
<30 Eftersom lägre doser än 150 mg erfordras rekommenderas oral lösning		
15 till <30	150 mg	100 mg 1 gång dagligen
5 till <15	150 mg	50 mg 1 gång dagligen
≤5	50 mg	25 mg 1 gång dagligen

Data från lamivudinbehandling av barn med nedsatt njurfunktion saknas. Baserat på antagandet att kreatininclearance och

lamivudin clearance är korrelerat på samma sätt hos barn och vuxna, rekommenderas att doseringen till barn med nedsatt njurfunktion reduceras i förhållande till deras kreatininclearance på samma sätt som för vuxna. Epivir 10 mg/ml oral lösning kan vara den lämpligaste formuleringen för att uppnå rekommenderad dos hos barn med nedsatt njurfunktion, som är minst 3 månader och väger mindre än 25 kg.

Doseringsrekommendationer - Barn som är minst 3 månader och väger mindre än 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	10 mg/kg eller 5 mg/kg	10 mg/kg 1 gång dagligen eller 5 mg/kg 2 gånger dagligen
30 till <50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 gång dagligen
15 till <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 gång dagligen
5 till <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 gång dagligen
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 gång dagligen

Nedsatt leverfunktion: Data från patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion visar att lamivudins farmakokinetik inte

signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Baserat på dessa data är dosjustering inte nödvändig vid måttligt till gravt nedsatt leverfunktion, såvida inte patienten även har nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Epivir rekommenderas inte som monoterapi.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är lamivudins terminala halveringstid i plasma förlängd på grund av minskad clearance, varför dosen skall justeras (se avsnitt 4.2).

Trippel nukleosid terapi: Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt under behandlingen när lamivudin kombinerats med tenofovir-disoproxilfumarat och abakavir, liksom även med tenofovirdisoproxilfumarat och didanosine, vid behandling en gång dagligen.

Opportunistiska infektioner: Patienter som erhåller Epivir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet noggrant

skall kontrolleras av läkare med erfarenhet av behandling av hivassocierade sjukdomar.

Pankreatit: Ett fåtal fall med pankreatit har rapporterats. Det är emellertid oklart om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Eпивir ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden som talar för pankreatit.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero:

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalet; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofta kallad PCP). Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Leversjukdom: Om lamivudin används samtidigt för behandling av HIV och HBV, finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för Zeffix.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Epivir avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B-virus rekommenderas att laboratorieprover tas på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumé för Zeffix).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Pediatrik population: I en studie på barn (se avsnitt 5.1 ARROW-studien), rapporterades en lägre frekvens av virologisk suppression och en högre grad av virologisk resistens hos barn som fick Epivir oral lösning jämfört med de som fick tablettformuleringen. När det är möjligt ska tablettformuleringen av Epivir företrädesvis användas hos barn.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral

kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Läkemedelsinteraktioner: Epivir ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller läkemedel som innehåller emtricitabin (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Sannolikheten för metaboliska interaktioner är liten på grund av begränsad metabolism, låg bindning till plasmaproteiner och nästan fullständig renal utsöndring.

Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (trim/sulfa) 160 mg/800 mg ger en 40-procentig ökning av lamivudins plasmanivåer på grund av trimetoprimkomponenten; sulfametoxazol interagerade inte. Emellertid behövs ingen dosjustering av lamivudin såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetiken för trimetoprim eller sulfametoxazol. När samtidig administrering är indicerad bör patienten kontrolleras noggrant kliniskt. Samtidig administrering av lamivudin och höga doser trim/sulfa för behandling av *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.

Risken för interaktioner bör beaktas vid samtidig administrering av andra läkemedel, särskilt om eliminationen huvudsakligen sker via njurarna genom aktiv renal sekretion via katjontransportsystemet (organic cationic transport system), t ex trimetoprim. Andra läkemedel (t ex ranitidin, cimetidin) utsöndras endast delvis via denna mekanism och har visats inte interagera med lamivudin. Nukleosidanaloger (t ex didanosin) liksom zidovudin utsöndras inte på detta sätt och interagerar troligen inte med lamivudin.

En lätt ökning av C_{\max} (28%) observerades för zidovudin vid samtidigt intag av lamivudin, emellertid sågs ingen signifikant förändring i totalmängden i plasma (AUC). Zidovudin påverkar inte lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

På grund av likheter ska Epivir inte användas samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Dessutom ska Epivir inte tas samtidigt med något annat läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Lamivudins metabolism involverar inte CYP3A och därför interagerar troligtvis inte lamivudin med läkemedel som metaboliseras via detta system (t ex PIs).

Samtidig administrering av sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enda 300 mg dos av lamivudin oral lösning resulterade i dosberoende minskningar på 14%, 32% och 36% i lamivudinexponering (AUC_{∞}) och 28%, 52% och 55% i C_{max} för lamivudin hos vuxna. Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Epivir och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följdaktigt minskning av risk för hivöverföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råtta (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placentan hos människa.

Data från mer än 1000 exponeringar under första trimestern och från mer än 1000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och foster/neonatala effekter. Epivir kan användas under graviditet om kliniskt motiverat. Risken för missbildning hos människa är osannolik baserat på dessa data.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med lamivudin och därefter blir gravida bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättningen av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion:

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln (se avsnitt 4.4).

Amning

Efter peroral administrering utsöndrades lamivudin i bröstmjolk i koncentrationer som var jämförbara med dem som uppmätts i serum. Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (mindre än 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Djurstudier visar att lamivudin inte har några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under behandling av hivinfektioner med Epivir.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i sjunkande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: Neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni.

Mycket sällsynt: Pure red cell aplasia.

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktacidosis

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Huvudvärk, sömnlöshet.

Mycket sällsynt: Perifer neuropati (eller parestesier).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanlig: Hosta, symtom från näsan.

Magtarmkanalen

Vanlig: Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.

Sällsynt: Pankreatit, stegringar av amylas i serum.

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: Övergående stegringar av leverenzymmer (ASAT, ALAT).

Sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Utslag, alopeci.

Sällsynt: Angioödem.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: Artralgi, muskelproblem.

Sällsynt: Rabdomyolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

1206 HIV-infekterade pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatrika patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Lamivudin i mycket höga doser har i akuta djurstudier inte visat någon organtoxicitet. Begränsad information föreligger över konsekvenserna efter akut överdosering på människa. Inga dödsfall har inträffat och patienterna har tillfrisknat. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter överdosering.

Om överdosering inträffar skall patienten noggrant övervakas och symtomatisk terapi ges vid behov. Eftersom lamivudin är dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om det inte har studerats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosidanalogue, ATC kod: J05AF05

Verkningsmekanism

Lamivudin är en nukleosidanalogue som har effekt mot humant immunbristvirus (HIV) och hepatit B-virus (HBV). Lamivudin metaboliseras intracellulärt till den aktiva substansen lamivudin 5'-trifosfat, som huvudsakligen verkar som en kedjeterminator ('chain terminator') vid HIV-virusets omvända transkription. Trifosfatet är en selektiv hämmare av HIV-1- och HIV-2-replikation *in vitro* och är även aktivt mot zidovudinresistenta kliniska isolat av HIV. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin, nevirapin och zidovudin).

Resistens

HIV-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av omvänt transkriptas. Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos HIV-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för

lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudin resistent virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

In vitro-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrade "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dess fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför skall behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent HIV-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudinresistent HIV-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är fortfarande inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocytmakrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller.

Klinisk effekt och säkerhet:

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat HIV-1-virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point" data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Kliniska studier visar att lamivudin tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling.

Lamivudin har i stor utsträckning använts som komponent i antiretroviral kombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass (NRTIs) eller olika terapiklasser (PIs, NNRTIs).

Belägg från kliniska prövningar på barn som fått lamivudin med andra antiretrovirala läkemedel (abakavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin) har visat att resistensprofilen som observerats hos barn är jämförbar med den som observerats hos vuxna, beträffande upptäckta genotypiska substitutioner och den relativa frekvensen av dem.

Barn som i kliniska prövningar fått lamivudin oral lösning samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel i form av oral lösning

utvecklade oftare virusresistens än barn som fått tabletter (se beskrivningen av klinisk erfarenhet av den pediatrika populationen (ARROW-studien) samt avsnitt 5.2).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationen.

Förhållandet mellan HIVs känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg dagligen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för Zeffix). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin dagligen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.

Dosering en gång per dag (300 mg dagligen): En klinisk studie har visat att Epivir doserat en gång om dagen har likvärdig effekt som dosering två gånger per dag. Dessa resultat uppnåddes i en population som tidigare ej behandlades med antiretroviral terapi och som främst bestod av asymptomatiska hivinfekterade patienter (CDC stadium A).

Pediatrik population:

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av HIV-infekterade pediatrika patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av HIV-infektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades 669 lämpliga patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma HIV-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	En gång dagligen N (%)
Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8% (95% KI -11,5% till +1,9%), p=0,16	
Vecka 48		
	242/331 (73)	236/330 (72)

Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml		
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6% (95% KI -8,4% till +5,2%), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-2,3% (95% KI -9,3% till +4,7%), p=0,52	

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma HIV-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämda non-inferiority marginalen på -12%, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid

randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

Vid tidpunkten för randomiseringen till en daglig dos eller två dagliga doser (vecka 0) hade de patienter som fått tablettformuleringen en högre frekvens av virusmängdsuppression jämfört med de som fått någon form av oral lösning vid något tillfälle. Dessa skillnader observerades i varje studerad åldersgrupp. Skillnaderna i suppressionsgrad mellan tabletter och lösning kvarstod till och med vecka 96 för doseringen en dos dagligen.

Andelen försökspersoner i ARROW-studien, randomiserade till en daglig dos eller två dagliga doser av abakavir + lamivudin, med plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: Subgruppsanalys per formulering

	Två dagliga doser Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)	En daglig dos Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)
Vecka 0 (efter 36 veckors behandling)		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	14/26 (54)	15/30 (50)
Alla behandlingar med tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
Vecka 96		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	13/26 (50)	17/30 (57)

Alla behandlingar med tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)
---------------------------------	--------------	--------------

Genotypiska resistensanalyser gjordes på fall med plasma HIV-1 RNA >1000 kopior/ml. Fler fall av resistens upptäcktes hos patienter som hade fått lamivudin oral lösning i kombination med andra antiretrovirala orala lösningar jämfört med de som fick motsvarande doser i form av tabletter. Detta överensstämmer med den lägre graden av antiviral suppression som observerats hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Lamivudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt mellan 80 och 85%. Efter oral administrering uppnås maximal serumkoncentration (C_{max}) efter i genomsnitt ca en timme (t_{max}). Baserat på data hämtat från en studie på friska frivilliga, är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för lamivudin i plasma efter en terapeutisk dos på 150 mg 2 gånger dagligen 1,2 mikrogram/ml (24%) respektive 0,09 mikrogram/ml (27%). Medelvärdet (CV) av AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 4,7 mikrogram timme/ml (18%). Vid en terapeutisk dos på 300 mg 1 gång dagligen är medelvärdet för C_{max} , C_{min} och 24-timmars AUC 2,0 mikrogram/ml (26%), 0,04 mikrogram/ml (34%) respektive 8,9 mikrogram timme/ml (21%).

150 mg-tabletten är bioekvivalent och proportionell i förhållande till dos med 300 mg-tabletten med hänsyn till AUC_{∞} , C_{max} och t_{max} .

Administrering av Epivir tabletter är bioekvivalent med administrering av Epivir oral lösning med avseende på AUC_{∞} och C_{max} hos vuxna. Skillnader i absorption har setts mellan vuxna och pediatrika patientgrupper (se speciella patientgrupper).

Samtidigt födointag med lamivudin resulterar i fördröjd t_{max} och sänkt C_{max} (minskat med 47%). Emellertid påverkas inte mängden absorberat lamivudin (baserat på AUC).

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100% av tablett) omedelbart.

Kombinationsbehandling med zidovudin ökar mängden zidovudin i plasma med 13% och C_{max} ökar med 28%. Detta anses inte ha någon betydelse för patientens säkerhet och därför behövs ingen dosjustering.

Distribution

Intravenösa studier har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg och halveringstiden i eliminationsfasen är 5-7 timmar. Totalt clearance av lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/timme/kg och sker huvudsakligen renalt (>70%) via katjontransportsystemet (organic cationic transport system).

Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<16% - 36% till serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12. Den verkliga omfattningen av penetrationen är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Metabolism

Den aktiva formen av lamivudin, intracellulärt lamivudintrifosfat, har en förlängd terminal halveringstid i cellen (16 till 19 timmar) jämfört med lamivudins halveringstid i plasma (5 till 7 timmar). Hos 60 friska frivilliga har Eпивir 300 mg givet 1 gång dagligen visats vara farmakokinetiskt ekvivalent vid steady state med Eпивir 150 mg givet 2 gånger om dagen vad gäller intracellulärt trifosfat AUC_{24} och C_{max} .

Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska interaktioner av lamivudin med andra läkemedel är liten beroende på den begränsade levermetabolismen (5-10%) och den låga plasmaproteinbindningen.

Eliminering

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrade njurfunktion. Rekommenderade doser för patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min framgår av doseringsavsnittet (se avsnitt 4.2).

Interaktion med trimetoprim, som ingår i trimsulfa, orsakar 40%-ig ökning av lamivudinexponeringen vid terapeutiska doser. Trots detta behöver dosen inte justeras såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.2). Administrering av trimsulfa tillsammans med lamivudin till patienter med nedsatt njurfunktion bör ske först efter noggrant övervägande.

Speciella patientgrupper

Barn: Den absoluta biotillgängligheten av lamivudin (ungefär 58-66%) var lägre hos barn under 12 år. Hos barn uppvisade administrering av tabletter som givits samtidigt med andra antiretrovirala tabletter ett högre AUC_{∞} och C_{max} för lamivudin i plasma än oral lösning som givits samtidigt med andra antiretrovirala orala lösningar. Barn som får lamivudin oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en exponering av lamivudin i plasma inom samma intervall som observerats hos vuxna. Barn som får lamivudin orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en högre exponering av lamivudin i plasma än barn som får oral lösning, eftersom högre doser, i mg/kg, administreras med tabletten samt beroende på att tabletten har högre biotillgänglighet (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska studier genomförda på barn med både oral lösning och tabletter har visat att dosering en gång dagligen ger ett likvärdigt AUC_{0-24} som dosering två gånger dagligen, när samma dagliga totaldos används.

Farmakokinetiska uppgifter är begränsade från patienter yngre än 3 månader. Hos en vecka gamla spädbarn var lamivudinclearance efter oralt intag reducerat jämfört med äldre pediatrika patienter

vilket troligen beror på outvecklad njurfunktion och varierande absorption. För att åstadkomma likartad exponering som hos vuxna och barn är därför en lämplig dos 4 mg/kg kroppsvikt dagligen till spädbarn. Skattningar av den glomerulära filtrationen tyder på att en lämplig dos till barn från 6 veckors ålder skulle kunna vara 8 mg/kg/dag för att uppnå en likartad exponering som hos vuxna.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn under 12 år. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av lamivudin AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	Åldersgrupp	Lamivudin 8 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Lamivudin 4 mg/kg Dosering två gångar dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gångar dagligen GLS mean ratio (90% KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 12 år (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 till 12 år (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15		8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

	3 till 36 månader (N=17)			
--	--------------------------------	--	--	--

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95% KI) för lamivudin i plasma 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

Graviditet: Lamivudins farmakokinetik i senare delen av graviditeten var likartad den hos icke gravida kvinnor efter peroral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av lamivudin i höga doser till djur var inte förenade med någon omfattande organtoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna fann man vissa tecken på påverkan på lever- och njurfunktion och i vissa fall dessutom minskad levervikt. De observerade kliniskt relevanta effekterna var en reduktion av antalet röda blodkroppar och neutropeni.

Lamivudin var inte mutagent i bakterietest men liksom många nukleosidanaloger påvisades aktivitet i cytogenetiskt test *in vitro* och i muslymfomtest. Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav omkring 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de förväntade kliniska plasmanivåerna. Eftersom lamivudins mutagena aktivitet *in vitro* inte kunnat konfirmeras i *in vivo* test, bedöms det inte föreligga någon risk för genotoxicitet hos patienter som genomgår behandling med lamivudin.

En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalogs-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos de som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Resultat från långtidsstudier på råttor och möss påvisade ingen karcinogenicitet som har relevans för människa.

En fertilitetsstudie på råttor påvisade att lamivudin inte hade någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

6 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (färgämne E171)

Makrogol

Polysorbat 80

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (färgämne E171)

Svart järnoxid (färgämne E172)

Makrogol, Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Plastburkar av HDPE 5 år

Blisterförpackningar av 2 år

PVC/aluminiumfolie

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Plastburkar av HDPE 3 år

Blisterförpackningar av 2 år

PVC/aluminiumfolie

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Barnsäkra HDPE burkar eller blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie som var och en innehåller 60 tabletter.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Barnsäkra HDPE burkar eller blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie som var och en innehåller 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: EU/1/96/015/001 (Plastburkar), EU/1/96/015/004
(Blisterförpackningar)

300 mg: EU/1/96/015/003 (Plastburkar), EU/1/96/015/005
(Blisterförpackningar)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Epivir 150 mg filmdragerade tabletter: 8 augusti 1996, Epivir 300 mg filmadragerade tabletter: 15 november 2001

Förnyat godkännande: Epivir 150 mg och 300 mg filmdragerade tabletter: 28 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-27

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>