1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epivir 150 mg Filmtabletten

Epivir 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epivir 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin.

Epivir 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Epivir 150 mg Filmtabletten

Filmtablette

Weiße, diamantförmige Tabletten mit Bruchkerbe, die auf beiden Seiten mit der Gravur „GX CJ7“ versehen sind.

Epivir 300 mg Filmtabletten

Filmtablette

Grau, diamantförmig und auf einer Seite mit der Gravur „GX EJ7“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, begonnen werden.

Epivir kann sowohl mit den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.
Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden.

Für Kinder im Alter von über drei Monaten und einem Gewicht von weniger als 14 kg oder für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, steht Epivir auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die zwischen Lamivudin Lösung zum Einnehmen und Lamivudin-Tabletten wechseln, sollten die Dosierungsempfehlungen einhalten, die für die Darreichungsform spezifisch sind (siehe Abschnitt 5.2).

Alternativ können für Patienten, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Die empfohlene Dosis an Epivir beträgt 300 mg pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 150 mg oder als einmal tägliche Dosis von 300 mg eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die 300 mg-Tablette ist nur für die einmal tägliche Dosierung geeignet.

Kinder (mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg):

Für Epivir-Tabletten wird eine Dosierung nach Gewichtsbereichen empfohlen.

Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 25 kg: Die empfohlene Dosis beträgt 225 mg pro Tag. Diese kann entweder als eine Dosis von 75 mg (eine halbe 150 mg-Tablette) am Morgen und eine Dosis von 150 mg (eine ganze 150 mg-Tablette) am Abend oder als einmal tägliche Dosis von 225 mg (eineinhalb 150 mg-Tabletten) eingenommen werden.

Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis < 20 kg: Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg pro Tag. Diese kann als zweimal tägliche Dosis von 75 mg (eine halbe 150 mg-Tablette) oder als einmal tägliche Dosis von 150 mg (eine ganze 150 mg-Tablette) eingenommen werden.

Kinder ab einem Alter von 3 Monaten: Da eine exakte Dosierung mit der 300 mg-Tablette ohne Bruchkerbe bei dieser Patientengruppe nicht erreicht werden kann, wird empfohlen, dass Epivir 150 mg-Tabletten mit Bruchkerbe verwendet und die entsprechenden Dosierungsempfehlungen befolgt werden.

Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die vorliegenden begrenzten Daten reichen nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, deren Dosierung von einer zweimal täglichen Einnahme auf eine einmal tägliche Einnahme umgestellt wird, sollten die empfohlene einmal tägliche Dosis (wie oben beschrieben) ungefähr 12 Stunden nach der letzten zweimal täglichen Dosis einnehmen und dann ungefähr alle 24 Stunden mit der Einnahme der empfohlenen einmal täglichen Dosis (wie oben beschrieben) fortfahren. Wenn von der einmal täglichen Dosierung wieder zurück auf die zweimal tägliche Dosierung umgestellt wird, sollten die Patienten die empfohlene zweimal tägliche Dosis ungefähr 24 Stunden nach der letzten einmal täglichen Dosis einnehmen.

Besondere Personengruppen:

Ältere Patienten: Spezifische Daten liegen derzeit nicht vor. Aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe jedoch besondere Vorsicht geboten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die Lamivudin-Konzentrationen sind bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht. Daher sollte die Dosierung entsprechend angepasst werden. Bei Patienten mit einem Abfall der Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sollte Epivir Lösung zum Einnehmen angewendet werden (siehe Tabellen).

Dosierungsempfehlung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Erste Dosis**	**Erhaltungsdosis**
≥ 50	300 mg oder 150 mg	300 mg einmal täglich oder 150 mg zweimal täglich
30 bis < 50	150 mg	150 mg einmal täglich
< 30	Da Dosen unter 150 mg benötigt werden, wird die Anwendung der Lösung zum Einnehmen empfohlen	
15 bis < 30	150 mg	100 mg einmal täglich
5 bis < 15	150 mg	50 mg einmal täglich
< 5	50 mg	25 mg einmal täglich

Daten zur Anwendung von Lamivudin bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor. Basierend auf der Annahme, dass die Kreatinin- und Lamivudin-Clearance bei Erwachsenen und Kindern in ähnlicher Weise korrelieren, wird empfohlen, dass die Dosierung bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion gemäß ihrer Kreatinin-Clearance und im gleichen Verhältnis wie bei Erwachsenen reduziert wird. Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist die am besten geeignete Darreichungsform, um die empfohlene Dosis bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erzielen, die mindestens 3 Monate alt sind und weniger als 25 kg wiegen.

Dosierungsempfehlung für Kinder im Alter von mindestens 3 Monaten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Erste Dosis**	**Erhaltungsdosis**
≥ 50	10 mg/kg oder 5 mg/kg	10 mg/kg einmal täglich oder 5 mg/kg zweimal täglich
30 bis < 50	5 mg/kg	5 mg/kg einmal täglich
15 bis < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg einmal täglich
5 bis < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg einmal täglich
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg einmal täglich

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Daten von Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht notwendig, außer bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epivir wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz ist die terminale Plasmahalbwertszeit von Lamivudin aufgrund der verringerten Clearance erhöht. Daher sollte die Dosierung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dreifache Nukleosidtherapie

Es wurde über eine hohe Rate an virologischem Versagen und über die frühzeitige Entwicklung von Resistenzen berichtet, wenn Lamivudin mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Abacavir, sowie mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin in einer einmal täglichen Therapie kombiniert wurden.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Epivir oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Begleiterkrankungen besitzen, bleiben.

Pankreatitis

Fälle von Pankreatitis traten selten auf. Es konnte aber nicht geklärt werden, ob diese Fälle auf die antiretrovirale Behandlung oder auf die HIV-Erkrankung selbst zurückzuführen waren. Die Behandlung mit Epivir sollte sofort unterbrochen werden, wenn klinische Anzeichen, Symptome oder abnorme Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu

bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Lebererkrankungen

Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Zeffix zur Verfügung.

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Therapie von Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Wenn Epivir bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Zeffix).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis haben eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

In einer pädiatrischen Studie (siehe Abschnitt 5.1 ARROW-Studie) wurde bei Kindern, die die Epivir Lösung zum Einnehmen erhielten, über geringere Raten an Virussuppression und häufigere virale Resistenzen berichtet, im Vergleich zu denen, die die Tablettenformulierung erhielten. Wenn möglich sollte bei Kindern vorzugsweise die Tablettenformulierung von Epivir angewendet werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Epivir soll nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln oder mit Emtricitabin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit metabolischer Wechselwirkungen ist aufgrund der geringen Metabolisierung, der begrenzten Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen Nieren-Clearance gering.

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg führt zu einer 40%igen Erhöhung des Lamivudin-Plasmaspiegels aufgrund des Bestandteils Trimethoprim; der Bestandteil Sulfamethoxazol verursachte keine Wechselwirkungen. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosierungsanpassung von Lamivudin nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Lamivudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Wenn die gleichzeitige Anwendung gerechtfertigt ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit hohen Dosen Cotrimoxazol zur Behandlung von *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sollte bedacht werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive Nierensekretion über das Transportsystem für organische Kationen ausgeschieden werden, wie z. B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z. B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin. Nukleosidanaloga (z. B. Didanosin) wie Zidovudin, werden nicht über diesen Mechanismus ausgeschieden, daher sind Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

Wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin angewendet wurde, wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Zidovudin beobachtet, der AUC-Wert insgesamt wurde jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Epivir nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, eingenommen werden. Außerdem soll Epivir nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Lamivudin-Metabolismus verläuft nicht über CYP3A. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über dieses System metabolisiert werden (z. B. Proteasehemmer) sind unwahrscheinlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) und einer Einmaldosis von 300 mg Lamivudin Lösung zum Einnehmen führte bei Erwachsenen zu einer dosisabhängigen Verringerung der Lamivudin-Exposition (AUC_{∞}) um 14 %, 32 % bzw. 36 % und zu einer dosisabhängigen Verringerung der C_{max} von Lamivudin um 28 %, 52 % bzw. 55 %. Eine dauerhafte Anwendung von Epivir zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die

Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden. Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen wurde gezeigt, dass Lamivudin die Plazenta passiert.

Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf eine teratogene oder fetale/neonatale Toxizität von Epivir hin. Epivir kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Basierend auf diesen Daten ist das Risiko von Fehlbildungen beim Menschen unwahrscheinlich.

Bei mit Hepatitis koinfizierten Patientinnen, die unter der Behandlung mit Lamivudin schwanger werden, sollte die Möglichkeit eines Hepatitis-Rückfalls nach Absetzen von Lamivudin in Betracht gezogen werden.

Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung geht Lamivudin in vergleichbaren Konzentrationen, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Wirkung von Lamivudin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epivir hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Lamivudin über Unwohlsein und Müdigkeit (Fatigue) berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Lamivudin sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Epivir berichtet.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
Sehr selten: Erythroblastopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Laktatazidose

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
Sehr selten: Periphere Neuropathie (oder Parästhesie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten, nasale Symptome

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall
Selten: Pankreatitis, Erhöhungen der Serumamylase

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme (AST [GOT], ALT [GPT])
Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: Hautausschlag, Alopezie
Selten: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden
Selten: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit (Fatigue), Unwohlsein, Fieber

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

1.206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Studie ARROW (COL105677) teil, von denen 669 Abacavir und Lamivudin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden bei pädiatrischen Patienten, die entweder eine einmal oder eine zweimal tägliche Dosierung erhielten, keine zusätzlichen Nebenwirkungen ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in Tierstudien zur akuten Toxizität zu keiner Organtoxizität. Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer denen festgestellt, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben sind.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden und, wenn erforderlich, die üblichen Maßnahmen ergriffen werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanalogon, ATC-Code: J05AF05.

Wirkmechanismus

Lamivudin ist ein Nukleosidanalogon, das Aktivität gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweist. Es wird intrazellulär zum aktiven Metaboliten Lamivudin-5'-Triphosphat metabolisiert. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einem Kettenabbruch bei der reversen Transkription des Virus. Das Triphosphat ist *in vitro* ein selektiver Inhibitor der HIV-1- und HIV-2-Replikation; es ist auch gegen Zidovudin-resistente klinische HIV-Isolate aktiv. Für Lamivudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Nevirapin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Resistenz

Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäurensequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen *in vitro* eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.

In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.

Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die *In-vitro*-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.

Lamivudin weist *in vitro* eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie eine Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.

Ergebnisse klinischer Studien belegen, dass Lamivudin zusammen mit Zidovudin das Auftreten Zidovudin-resistenter Isolate bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten verzögert.

Lamivudin wird als Bestandteil einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen der gleichen Klasse (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) oder anderen Klassen (Proteasehemmer, nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) breit angewendet.

Ergebnisse klinischer Studien mit pädiatrischen Patienten, die Lamivudin mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Abacavir, Nevirapin/Efavirenz oder Zidovudin) erhielten, haben belegt, dass das bei pädiatrischen Patienten beobachtete Resistenzprofil hinsichtlich der festgestellten genotypischen Substitutionen und deren relativer Häufigkeit ähnlich dem bei Erwachsenen ist.

Kinder, die in klinischen Studien die Lamivudin Lösung zum Einnehmen gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Lösungen zum Einnehmen erhielten, entwickelten häufiger eine virale Resistenz als Kinder, die Tabletten erhielten (siehe Beschreibung der klinischen Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen (ARROW-Studie) und Abschnitt 5.2).

Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.

Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV *in vitro* gegen Lamivudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.

Die Wirksamkeit von Lamivudin in Dosierungen von 100 mg einmal täglich zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion wurde ebenfalls gezeigt (weitere Einzelheiten zu klinischen Studien siehe Fachinformation zu Zeffix). Für die Behandlung einer HIV-Infektion ist jedoch nur die Wirksamkeit einer täglichen Gabe von 300 mg Lamivudin (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) belegt.

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei zusätzlich mit HBV infizierten HIV-Patienten wurde nicht speziell untersucht.

Einmal tägliche Dosierung (300 mg einmal täglich): Eine klinische Studie hat gezeigt, dass die einmal tägliche Gabe von Epivir dem zweimal täglichen Dosierungsschema nicht unterlegen ist. Diese

Ergebnisse stammen von antiretroviral nicht vorbehandelten und überwiegend asymptomatischen HIV-Patienten (CDC-Stadium A).

Kinder und Jugendliche: Ein randomisierter Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1.206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Studie ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß den Dosierungsempfehlungen in den Behandlungsleitlinien der Weltgesundheitsorganisation („*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*“, 2006). Nach 36 Wochen unter einem Regime mit zweimal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten randomisiert, mindestens 96 Wochen lang entweder mit der zweimal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine einmal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Klinische Daten zu Kindern unter einem Jahr gibt es aus dieser Studie nicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen basierend auf HIV-1-RNA im Plasma von weniger als 80 Kopien/ml zu Woche 48 und Woche 96 in der ARROW-Studie mit Randomisierung von einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin (Auswertung nach beobachteten Werten)

	Zweimal täglich N (%)	**Einmal täglich N (%)**
Woche 0 (Nach ≥ 36 Wochen in Behandlung)		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16	
Woche 48		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65	
Woche 96		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % bis +4,7 %), p = 0,52	

In einer Pharmakokinetikstudie (PENTA 15) wechselten vier virologisch kontrollierte Patienten im Alter von unter 12 Monaten von einer zweimal täglichen Einnahme einer Lösung zum Einnehmen mit Abacavir plus Lamivudin auf ein einmal tägliches Regime. Zu Woche 48 wiesen drei Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast auf und ein Patient wies 900 HIV-RNA-Kopien/ml im Plasma auf. Bei diesen Patienten wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen.

In der ARROW-Studie wurde für die Gruppe mit der einmal täglichen Dosierung von Abacavir + Lamivudin gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung nicht unterlegen waren. Dies gilt für den primären Endpunkt von < 80 Kopien/ml zu Woche 48 sowie zu Woche 96 (sekundärer Endpunkt) und für alle anderen getesteten Grenzwerte (< 200 Kopien/ml, < 400 Kopien/ml, < 1.000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen einmal versus zweimal täglicher Dosierung zeigten bei Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analysemethode.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung zum einmal versus zweimal täglichen Dosierungsschema (Woche 0) hatten die Patienten, die Tablettenformulierungen erhalten hatten, eine höhere Rate an Viruslastsuppression als diejenigen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Formulierung als Lösung

erhalten hatten. Diese Unterschiede wurden bei jeder der untersuchten Altersgruppen beobachtet. Der Unterschied bezüglich der Suppressionsraten zwischen Tabletten und Lösungen blieb mit der einmal täglichen Dosierung bis Woche 96 durchgehend bestehen.

Anteil an Probanden mit Randomisierung zu einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin in der ARROW-Studie mit HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: Subgruppenanalyse nach Formulierung

	Zweimal täglich HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: n/N (%)	Einmal täglich HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: n/N (%)
Woche 0 (nach 36 Wochen Behandlung)		
Behandlungsregime mit einer Lösung zu einem beliebigen Zeitpunkt	14/26 (54)	15/30 (50)
Durchgängig tablettenbasiertes Behandlungsregime	236/305 (77)	222/305 (73)
Woche 96		
Behandlungsregime mit einer Lösung zu einem beliebigen Zeitpunkt	13/26 (50)	17/30 (57)
Durchgängig tablettenbasiertes Behandlungsregime	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypische Resistenzanalysen wurden bei Proben mit HIV-1-RNA im Plasma > 1.000 Kopien/ml durchgeführt. Bei Patienten, die Lamivudin Lösung in Kombination mit anderen antiretroviralen Lösungen erhalten hatten, wurden mehr Resistenzfälle gefunden als bei denen, die ähnliche Dosen mit Tablettenformulierung erhalten hatten. Dies stimmt mit den bei diesen Patienten beobachteten niedrigeren Raten an antiviraler Suppression überein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 und 85 %. Nach oraler Administration beträgt die mittlere Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) ca. 1 Stunde. Basierend auf Daten aus einer Studie mit gesunden Probanden, denen therapeutische Dosen von 150 mg zweimal täglich verabreicht wurden, betrugen die mittleren C_{max}- und C_{min}-Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin im Steady-State 1,2 µg/ml (24 %) und 0,09 µg/ml (27 %). Der mittlere AUC-Wert (Variationskoeffizient), über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden gemessen, betrug 4,7 µg·h/ml (18 %). Nach Verabreichung einer therapeutischen Dosis von 300 mg einmal täglich betrugen die mittleren C_{max}-, C_{min}- und AUC_{24h}-Werte (Variationskoeffizient) im Steady-State 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) und 8,9 µg/ml (21 %).

Die 150 mg-Tablette ist hinsichtlich der AUC_{∞}, C_{max} und t_{max} bioäquivalent mit und dosisproportional zu der 300 mg-Tablette. Bei Erwachsenen ist die Anwendung von Epivir Tabletten bezüglich AUC_{∞} und C_{max} bioäquivalent zur Anwendung der Epivir Lösung zum Einnehmen. Zwischen Erwachsenen und Kindern wurden Resorptionsunterschiede beobachtet (siehe Besondere Personengruppen).

Die Gabe von Lamivudin zusammen mit den Mahlzeiten führt zu einer Verzögerung von t_{max} und einer Verringerung von C_{max} (um 47 %). Trotzdem wird die Menge des resorbierten Lamivudins (basierend auf der AUC) nicht beeinflusst.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und

pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Bei gemeinsamer Gabe von Zidovudin und Lamivudin erhöht sich die Verfügbarkeit von Zidovudin um 13 %. Der Peak-Plasma-Level steigt um 28 %. Dieses wird nicht für klinisch bedeutsam gehalten und Dosierungsänderungen sind daher nicht notwendig.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere Verteilungsvolumen 1,3 l/kg beträgt. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (> 70 %).

Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaprotein Albumin (< 16 % bis 36 % an Serumalbumin in *In-vitro*-Studien).

Begrenzte Daten zeigen, dass Lamivudin in das zentrale Nervensystem einzudringen vermag und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar ist. Das durchschnittliche Verhältnis Cerebrospinalflüssigkeit zu Serum-Lamivudin-Konzentration 2 - 4 Stunden nach der oralen Verabreichung betrug ca. 0,12. Die exakte Menge Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit oder ihre Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Biotransformation

Die Plasmahalbwertszeit von Lamivudin nach oraler Dosierung beträgt 18 bis 19 Stunden und der aktive Metabolit, das intrazelluläre Lamivudintriphosphat, hat eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit (16 bis 19 Stunden). In einer Studie mit 60 gesunden Probanden zeigte sich, dass Lamivudin 300 mg einmal täglich in Bezug auf die intrazelluläre AUC_{24} und C_{max} des Triphosphates im „Steady-State“ pharmakokinetisch äquivalent zu Lamivudin 150 mg zweimal täglich ist.

Lamivudin wird in unveränderter Form vor allem renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Wechselwirkungen von Lamivudin mit anderen Arzneimitteln ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und niedriger Plasmaproteinbindung gering.

Elimination

Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Empfehlung für die Dosierung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min wird im Abschnitt „Dosierung“ gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Wechselwirkung mit Trimethoprim, einem Bestandteil von Cotrimoxazol, führt bei therapeutischer Dosierung zu einem um 40 % erhöhten Plasmaspiegel von Lamivudin. Eine Dosierungsanpassung ist aber nicht notwendig, solange der Patient nicht an einer Niereninsuffizienz leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine gemeinsame Gabe von Cotrimoxazol und Lamivudin sorgfältig abgewogen werden.

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche: Die absolute Bioverfügbarkeit von Lamivudin (ca. 58 bis 66 %) ist bei Kindern unter 12 Jahren reduziert. Bei Kindern führte die Gabe von Tabletten, die gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Tabletten gegeben wurden, zu höheren Lamivudin-Plasmawerten für AUC_{∞} und C_{max} als bei der Gabe einer Lösung zum Einnehmen, die gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Lösungen zum Einnehmen gegeben wurde. Kinder, die Lamivudin Lösung zum Einnehmen gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten Lamivudin-Plasmawerte in der Größenordnung der für Erwachsene beobachteten Werte. Kinder, die Lamivudin Tabletten gemäß dem

empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten höhere Lamivudin-Plasmawerte als Kinder, die eine Lösung zum Einnehmen erhielten, da mit Tabletten höhere mg/kg-Dosen verabreicht werden und die Tabletten eine höhere Bioverfügbarkeit haben (siehe Abschnitt 4.2). Pädiatrische Pharmakokinetikstudien sowohl mit einer Lösung zum Einnehmen als auch mit Tabletten zeigten, dass eine einmal tägliche Dosierung und eine zweimal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis zu äquivalenten AUC_{0-24}-Werten führen.

Für Kinder im Alter von unter 3 Monaten liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor. Bei Neugeborenen im Alter von 1 Woche ist die orale Clearance von Lamivudin im Vergleich zu älteren Kindern wahrscheinlich als Folge der noch nicht vollständig entwickelten Nierenfunktion und der unterschiedlichen Resorption herabgesetzt. Für Neugeborene ist daher eine Dosis von 4 mg/kg/Tag geeignet, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen und Kindern zu erreichen. Nach Schätzung der glomerulären Filtration könnte die geeignete Dosierung für Kinder im Alter von sechs Wochen und älter 8 mg/kg/Tag betragen, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen und Kindern zu erreichen.

Die pharmakokinetischen Daten stammen aus drei pharmakokinetischen Studien (PENTA 13, PENTA 15 und PK-Substudie der ARROW), an denen Kinder unter 12 Jahren teilnahmen. Die Daten sind in der Tabelle unten dargestellt.

Zusammenfassung der Plasma-Lamivudin-$AUC_{(0-24)}$ (µg·h/ml) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der einmal und zweimal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien

Studie	Altersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg einmal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Lamivudin 4 mg/kg zweimal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Vergleich von einmal versus zweimal täglich Verhältnis der Mittelwerte nach der generalisierten Kleinste-Quadrate-Methode (GLS) (90 % KI)
ARROW PK Substudie Teil 1	3 bis 12 Jahre (N = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 bis 12 Jahre (N = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 bis 36 Monate (N = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Lamivudin-$AUC_{(0-24)}$ (95 % KI) bei den vier Patienten im Alter von unter 12 Monaten, die von einem zweimal täglichen auf ein einmal tägliches Dosierschema wechselten (siehe Abschnitt 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) µg·h/ml für die einmal tägliche Dosierung und 9,24 (4,66; 18,3) µg·h/ml für die zweimal tägliche Dosierung.

Schwangerschaft: Nach oraler Anwendung war die Pharmakokinetik bei Frauen im späten Stadium der Schwangerschaft ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwerwiegenden Organtoxizität einher. In den höchsten Dosierungsstufen zeigten sich geringe Einflüsse auf die Leber- und Nierenwerte. Diese gingen einher mit einer gelegentlichen Reduktion des

Lebergewichts. Beobachtete klinisch relevante Parameter waren Anämie und Neutropenie.

Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber *in vitro*, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im *In-vitro*-Zytogenitätstest und im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Lamivudin war *in vivo* in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 - 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, nicht genotoxisch. Da die *in vitro* gezeigte mutagene Aktivität von Lamivudin bei *In-vivo*-Tests nicht bestätigt werden konnte, kann geschlossen werden, dass Lamivudin keine genotoxische Gefahr für Patienten darstellt.

In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger auftraten als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen zeigte sich kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potential.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Lamivudin keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Epivir 150 mg Filmtabletten

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Polysorbat 80

Epivir 300 mg Filmtabletten

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Macrogol
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Epivir 150 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen: 5 Jahre.

PVC/Aluminium-Blisterpackungen: 2 Jahre.

Epivir 300 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen: 3 Jahre.

PVC/Aluminium-Blisterpackungen: 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Epivir 150 mg Filmtabletten

Kindergesicherte HDPE-Flaschen oder PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu jeweils 60 Filmtabletten.

Epivir 300 mg Filmtabletten

Kindergesicherte HDPE-Flaschen oder PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu jeweils 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Epivir 150 mg Filmtabletten

EU/1/96/015/001 (Flaschen)
EU/1/96/015/004 (Blisterpackungen)

Epivir 300 mg Filmtabletten

EU/1/96/015/003 (Flaschen)
EU/1/96/015/005 (Blisterpackungen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Epivir 150 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. August 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

Epivir 300 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION 08/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Lamivudin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 15 ml-Dosis enthält:
3 g Saccharose
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218)
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216)
300 mg Propylenglycol (E 1520)
39 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, begonnen werden.

Epivir kann sowohl mit den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.

Epivir ist für Patienten mit einem Gewicht von mindestens 14 kg auch in Tablettenform erhältlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die zwischen Lamivudin-Tabletten und Lamivudin Lösung zum Einnehmen wechseln, sollten die Dosierungsempfehlungen einhalten, die für die Darreichungsform spezifisch sind (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, können die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Die empfohlene Dosis an Epivir beträgt 300 mg pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 150 mg (15 ml) oder als einmal tägliche Dosis von 300 mg (30 ml) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder (mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg):

Kinder ab einem Alter von einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 ml/kg (5 mg/kg) zweimal täglich oder 1 ml/kg (10 mg/kg) einmal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder im Alter von 3 Monaten bis zu einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 ml/kg (5 mg/kg) zweimal täglich. Wenn ein zweimal tägliches Dosierschema nicht praktikabel ist, kann ein einmal tägliches Dosierschema (10 mg/kg/Tag) in Betracht gezogen werden. Es sollte beachtet werden, dass die Daten für das einmal tägliche Dosierschema bei dieser Patientengruppe sehr begrenzt sind (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die vorliegenden begrenzten Daten reichen nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, deren Dosierung von einer zweimal täglichen Einnahme auf eine einmal tägliche Einnahme umgestellt wird, sollten die empfohlene einmal tägliche Dosis (wie oben beschrieben) ungefähr 12 Stunden nach der letzten zweimal täglichen Dosis einnehmen und dann ungefähr alle 24 Stunden mit der Einnahme der empfohlenen einmal täglichen Dosis (wie oben beschrieben) fortfahren. Wenn von der einmal täglichen Dosierung wieder zurück auf die zweimal tägliche Dosierung umgestellt wird, sollten die Patienten die empfohlene zweimal tägliche Dosis ungefähr 24 Stunden nach der letzten einmal täglichen Dosis einnehmen.

Besondere Personengruppen:

Ältere Patienten: Spezifische Daten liegen derzeit nicht vor. Aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe jedoch besondere Vorsicht geboten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die Lamivudin-Konzentrationen sind bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht. Daher sollte die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Tabellen).

Dosierungsempfehlung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Erste Dosis**	**Erhaltungsdosis**
≥ 50	300 mg (30 ml) oder 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) einmal täglich oder 150 mg (15 ml) zweimal täglich
30 bis < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) einmal täglich
15 bis < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) einmal täglich
5 bis < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) einmal täglich
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) einmal täglich

Daten zur Anwendung von Lamivudin bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor. Basierend auf der Annahme, dass die Kreatinin- und Lamivudin-Clearance bei Erwachsenen und Kindern in ähnlicher Weise korrelieren, wird empfohlen, dass die Dosierung bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion gemäß ihrer Kreatinin-Clearance und im gleichen Verhältnis wie bei Erwachsenen reduziert wird. Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist die am besten geeignete

Darreichungsform, um die empfohlene Dosis bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erzielen, die mindestens 3 Monate alt sind und weniger als 25 kg wiegen.

Dosierungsempfehlung für Kinder im Alter von mindestens 3 Monaten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Erste Dosis**	**Erhaltungsdosis**
≥ 50	10 mg/kg oder 5 mg/kg	10 mg/kg einmal täglich oder 5 mg/kg zweimal täglich
30 bis < 50	5 mg/kg	5 mg/kg einmal täglich
15 bis < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg einmal täglich
5 bis < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg einmal täglich
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg einmal täglich

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Daten von Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht notwendig, außer bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epivir wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz ist die terminale Plasmahalbwertszeit von Lamivudin aufgrund der verringerten Clearance erhöht. Daher sollte die Dosierung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dreifache Nukleosidtherapie

Es wurde über eine hohe Rate an virologischem Versagen und über die frühzeitige Entwicklung von Resistenzen berichtet, wenn Lamivudin mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Abacavir, sowie mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin in einer einmal täglichen Therapie kombiniert wurden.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Epivir oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Begleiterkrankungen besitzen, bleiben.

Pankreatitis

Fälle von Pankreatitis traten selten auf. Es konnte aber nicht geklärt werden, ob diese Fälle auf die antiretrovirale Behandlung oder auf die HIV-Erkrankung selbst zurückzuführen waren. Die Behandlung mit Epivir sollte sofort unterbrochen werden, wenn klinische Anzeichen, Symptome oder abnorme Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Lebererkrankungen

Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Zeffix zur Verfügung.

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Therapie von Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Wenn Epivir bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Zeffix).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis haben eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Enthält 3 g Saccharose pro Dosis (150 mg = 15 ml). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Saccharose kann schädlich für die Zähne sein.

Dieses Arzneimittel enthält Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat). Diese Bestandteile können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Propylenglycol pro 15 ml.

Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Natrium pro 15 ml, entsprechend 1,95 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kinder und Jugendliche

In einer pädiatrischen Studie (siehe Abschnitt 5.1 ARROW-Studie) wurde bei Kindern, die die Epivir Lösung zum Einnehmen erhielten, über geringere Raten an Virussuppression und häufigere virale Resistenzen berichtet, im Vergleich zu denen, die die Tablettenformulierung erhielten.

Wenn möglich sollte bei Kindern ein rein tablettenbasiertes Behandlungsschema bevorzugt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Epivir Lösung zum Einnehmen zusammen mit Sorbitol-haltigen Arzneimitteln sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn ein rein tablettenbasiertes Behandlungsschema nicht angewendet werden kann und der Nutzen dieser Therapie die möglichen Risiken, wozu auch eine geringere virologische Suppression gehört, überwiegt. Wenn Epivir dauerhaft zusammen mit Sorbitol-haltigen Arzneimitteln [z. B. Ziagen Lösung zum Einnehmen] angewendet wird, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden. Auch wenn dies nicht untersucht wurde, ist der gleiche Effekt mit anderen osmotisch wirkenden Polyalkoholen oder Monosaccharidalkoholen (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) zu erwarten (siehe Abschnitt 4.5).

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Epivir soll nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln oder mit Emtricitabin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit metabolischer Wechselwirkungen ist aufgrund der geringen Metabolisierung, der begrenzten Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen Nieren-Clearance gering.

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg führt zu einer 40%igen Erhöhung des Lamivudin-Plasmaspiegels aufgrund des Bestandteils Trimethoprim; der Bestandteil Sulfamethoxazol verursachte keine Wechselwirkungen. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosierungsanpassung von Lamivudin nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Lamivudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Wenn die gleichzeitige Anwendung gerechtfertigt ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit hohen Dosen Cotrimoxazol zur Behandlung von *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sollte bedacht werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive Nierensekretion über das Transportsystem für organische Kationen ausgeschieden werden, wie z. B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z. B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin. Nukleosidanaloga (z. B. Didanosin) wie Zidovudin, werden nicht über diesen Mechanismus ausgeschieden, daher sind Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

Wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin angewendet wurde, wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Zidovudin beobachtet, der AUC-Wert insgesamt wurde jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Epivir nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, eingenommen werden. Außerdem soll Epivir nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Lamivudin-Metabolismus verläuft nicht über CYP3A. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über dieses System metabolisiert werden (z. B. Proteasehemmer) sind unwahrscheinlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) und einer Einmaldosis von 300 mg Lamivudin Lösung zum Einnehmen führte bei Erwachsenen zu einer dosisabhängigen Verringerung der Lamivudin-Exposition (AUC_{∞}) um 14 %, 32 % bzw. 36 % und zu einer dosisabhängigen Verringerung der C_{max} von Lamivudin um 28 %, 52 % bzw. 55 %. Eine dauerhafte Anwendung von Epivir zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden. Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen wurde gezeigt, dass Lamivudin die Plazenta passiert.

Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf eine teratogene oder fetale/neonatale Toxizität von Epivir hin. Epivir kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Basierend auf diesen Daten ist das Risiko von Fehlbildungen beim Menschen unwahrscheinlich.

Bei mit Hepatitis koinfizierten Patientinnen, die unter der Behandlung mit Lamivudin schwanger werden, sollte die Möglichkeit eines Hepatitis-Rückfalls nach Absetzen von Lamivudin in Betracht gezogen werden.

Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung geht Lamivudin in vergleichbaren Konzentrationen, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Wirkung von Lamivudin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epivir hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Lamivudin über Unwohlsein und Müdigkeit (Fatigue) berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Lamivudin sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Epivir berichtet.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft werden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
Sehr selten: Erythroblastopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Laktatazidose

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
Sehr selten: Periphere Neuropathie (oder Parästhesie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten, nasale Symptome

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall
Selten: Pankreatitis, Erhöhungen der Serumamylase

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme (AST [GOT], ALT [GPT])
Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: Hautausschlag, Alopezie
Selten: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden
Selten: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit (Fatigue), Unwohlsein, Fieber

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

1.206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Studie ARROW (COL105677) teil, von denen 669 Abacavir und Lamivudin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden bei pädiatrischen Patienten, die entweder eine einmal oder eine zweimal tägliche Dosierung erhielten, keine zusätzlichen Nebenwirkungen ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in Tierstudien zur akuten Toxizität zu keiner Organtoxizität. Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer denen festgestellt, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben sind.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden und, wenn erforderlich, die üblichen Maßnahmen ergriffen werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanalogon, ATC-Code: J05AF05.

Wirkmechanismus

Lamivudin ist ein Nukleosidanalogon, das Aktivität gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweist. Es wird intrazellulär zum aktiven Metaboliten Lamivudin-5'-Triphosphat metabolisiert. Der Hauptwirkmechanismus beruht auf einem Kettenabbruch bei der reversen Transkription des Virus. Das Triphosphat ist *in vitro* ein selektiver Inhibitor der HIV-1- und HIV-2-Replikation; es ist auch gegen Zidovudin-resistente klinische HIV-Isolate aktiv. Für Lamivudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Nevirapin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Resistenz

Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäurensequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen *in vitro* eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.

In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die

klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.

Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die *In-vitro*-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.

Lamivudin weist *in vitro* eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie eine Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.

Ergebnisse klinischer Studien belegen, dass Lamivudin zusammen mit Zidovudin das Auftreten Zidovudin-resistenter Isolate bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten verzögert.

Lamivudin wird als Bestandteil einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen der gleichen Klasse (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) oder anderen Klassen (Proteasehemmer, nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) breit angewendet.

Ergebnisse klinischer Studien mit pädiatrischen Patienten, die Lamivudin mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Abacavir, Nevirapin/Efavirenz oder Zidovudin) erhielten, haben belegt, dass das bei pädiatrischen Patienten beobachtete Resistenzprofil hinsichtlich der festgestellten genotypischen Substitutionen und deren relativer Häufigkeit ähnlich dem bei Erwachsenen ist.

Kinder, die in klinischen Studien die Lamivudin Lösung zum Einnehmen gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Lösungen zum Einnehmen erhielten, entwickelten häufiger eine virale Resistenz als Kinder, die Tabletten erhielten (siehe Beschreibung der klinischen Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen (ARROW-Studie) und Abschnitt 5.2).

Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.

Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV *in vitro* gegen Lamivudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.

Die Wirksamkeit von Lamivudin in Dosierungen von 100 mg einmal täglich zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion wurde ebenfalls gezeigt (weitere Einzelheiten zu klinischen Studien siehe Fachinformation zu Zeffix). Für die Behandlung einer HIV-Infektion ist jedoch nur die Wirksamkeit einer täglichen Gabe von 300 mg Lamivudin (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) belegt.

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei zusätzlich mit HBV infizierten HIV-Patienten wurde nicht speziell untersucht.

Einmal tägliche Dosierung (300 mg einmal täglich): Eine klinische Studie hat gezeigt, dass die einmal tägliche Gabe von Epivir dem zweimal täglichen Dosierungsschema nicht unterlegen ist. Diese Ergebnisse stammen von antiretroviral nicht vorbehandelten und überwiegend asymptomatischen HIV-Patienten (CDC-Stadium A).

Kinder und Jugendliche: Ein randomisierter Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1.206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Studie ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß den Dosierungsempfehlungen in den Behandlungsleitlinien der Weltgesundheitsorganisation („*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*“, 2006). Nach 36 Wochen unter einem Regime mit zweimal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten randomisiert, mindestens 96 Wochen lang entweder mit der zweimal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine einmal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Klinische Daten zu Kindern unter einem Jahr gibt es aus dieser Studie nicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen basierend auf HIV-1-RNA im Plasma von weniger als 80 Kopien/ml zu Woche 48 und Woche 96 in der ARROW-Studie mit Randomisierung von einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin (Auswertung nach beobachteten Werten)

	Zweimal täglich N (%)	**Einmal täglich N (%)**
Woche 0 (Nach ≥ 36 Wochen in Behandlung)		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16	
Woche 48		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65	
Woche 96		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % bis +4,7 %), p = 0,52	

In einer Pharmakokinetikstudie (PENTA 15) wechselten vier virologisch kontrollierte Patienten im Alter von unter 12 Monaten von einer zweimal täglichen Einnahme einer Lösung zum Einnehmen mit Abacavir plus Lamivudin auf ein einmal tägliches Regime. Zu Woche 48 wiesen drei Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast auf und ein Patient wies 900 HIV-RNA-Kopien/ml im Plasma auf. Bei diesen Patienten wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen.

In der ARROW-Studie wurde für die Gruppe mit der einmal täglichen Dosierung von Abacavir + Lamivudin gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung nicht unterlegen waren. Dies gilt für den primären Endpunkt von < 80 Kopien/ml zu Woche 48 sowie zu Woche 96 (sekundärer Endpunkt) und für alle anderen getesteten Grenzwerte (< 200 Kopien/ml, < 400 Kopien/ml, < 1.000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen einmal versus zweimal täglicher Dosierung zeigten bei

Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analysemethode.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung zum einmal versus zweimal täglichen Dosierungsschema (Woche 0) hatten die Patienten, die Tablettenformulierungen erhalten hatten, eine höhere Rate an Viruslastsuppression als diejenigen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Formulierung als Lösung erhalten hatten. Diese Unterschiede wurden bei jeder der untersuchten Altersgruppen beobachtet. Der Unterschied bezüglich der Suppressionsraten zwischen Tabletten und Lösungen blieb mit der einmal täglichen Dosierung bis Woche 96 durchgehend bestehen.

Anteil an Probanden mit Randomisierung zu einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin in der ARROW-Studie mit HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: Subgruppenanalyse nach Formulierung

	Zweimal täglich HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: n/N (%)	Einmal täglich HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml: n/N (%)
Woche 0 (nach 36 Wochen Behandlung)		
Behandlungsregime mit einer Lösung zu einem beliebigen Zeitpunkt	14/26 (54)	15/30 (50)
Durchgängig tablettenbasiertes Behandlungsregime	236/305 (77)	222/305 (73)
Woche 96		
Behandlungsregime mit einer Lösung zu einem beliebigen Zeitpunkt	13/26 (50)	17/30 (57)
Durchgängig tablettenbasiertes Behandlungsregime	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypische Resistenzanalysen wurden bei Proben mit HIV-1-RNA im Plasma > 1.000 Kopien/ml durchgeführt. Bei Patienten, die Lamivudin Lösung in Kombination mit anderen antiretroviralen Lösungen erhalten hatten, wurden mehr Resistenzfälle gefunden als bei denen, die ähnliche Dosen mit Tablettenformulierung erhalten hatten. Dies stimmt mit den bei diesen Patienten beobachteten niedrigeren Raten an antiviraler Suppression überein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 und 85 %. Nach oraler Administration beträgt die mittlere Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) ca. 1 Stunde. Basierend auf Daten aus einer Studie mit gesunden Probanden, denen therapeutische Dosen von 150 mg zweimal täglich verabreicht wurden, betrugen die mittleren C_{max}- und C_{min}-Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin im Steady-State 1,2 µg/ml (24 %) und 0,09 µg/ml (27 %). Der mittlere AUC-Wert (Variationskoeffizient), über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden gemessen, betrug 4,7 µg·h/ml (18 %). Nach Verabreichung einer therapeutischen Dosis von 300 mg einmal täglich betrugen die mittleren C_{max}-, C_{min}- und AUC_{24h}-Werte (Variationskoeffizient) im Steady-State 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) und 8,9 µg/ml (21 %).

Die Gabe von Lamivudin zusammen mit den Mahlzeiten führt zu einer Verzögerung von t_{max} und einer Verringerung von C_{max} (um 47 %). Trotzdem wird die Menge des resorbierten Lamivudins (basierend auf der AUC) nicht beeinflusst.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen

Wirkung nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Bei gemeinsamer Gabe von Zidovudin und Lamivudin erhöht sich die Verfügbarkeit von Zidovudin um 13 %. Der Peak-Plasma-Level steigt um 28 %. Dieses wird nicht für klinisch bedeutsam gehalten und Dosierungsänderungen sind daher nicht notwendig.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere Verteilungsvolumen 1,3 l/kg beträgt. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (> 70 %).

Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaprotein Albumin (< 16 % bis 36 % an Serumalbumin in *In-vitro*-Studien).

Begrenzte Daten zeigen, dass Lamivudin in das zentrale Nervensystem einzudringen vermag und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar ist. Das durchschnittliche Verhältnis Cerebrospinalflüssigkeit zu Serum-Lamivudin-Konzentration 2 - 4 Stunden nach der oralen Verabreichung betrug ca. 0,12. Die exakte Menge Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit oder ihre Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Biotransformation

Die Plasmahalbwertszeit von Lamivudin nach oraler Dosierung beträgt 18 bis 19 Stunden und der aktive Metabolit, das intrazelluläre Lamivudintriphosphat, hat eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit (16 bis 19 Stunden). In einer Studie mit 60 gesunden Probanden zeigte sich, dass Lamivudin 300 mg einmal täglich in Bezug auf die intrazelluläre AUC_{24} und C_{max} des Triphosphates im „Steady-State“ pharmakokinetisch äquivalent zu Lamivudin 150 mg zweimal täglich ist.

Lamivudin wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Wechselwirkungen von Lamivudin mit anderen Arzneimitteln ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und niedriger Plasmaproteinbindung gering.

Elimination

Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine empfohlene Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min ist im Abschnitt „Dosierung“ gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Wechselwirkung mit Trimethoprim, einem Bestandteil von Cotrimoxazol, führt bei therapeutischer Dosierung zu einem um 40 % erhöhten Plasmaspiegel von Lamivudin. Eine Dosierungsanpassung ist aber nicht notwendig, solange der Patient nicht an einer Niereninsuffizienz leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine gemeinsame Gabe von Cotrimoxazol und Lamivudin sorgfältig abgewogen werden.

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche: Die absolute Bioverfügbarkeit von Lamivudin (ca. 58 bis 66 %) ist bei Kindern unter 12 Jahren reduziert. Bei Kindern führte die Gabe von Tabletten, die gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Tabletten gegeben wurden, zu höheren Lamivudin-Plasmawerten für AUC_{∞} und C_{max} als bei der Gabe einer Lösung zum Einnehmen, die gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Lösungen zum Einnehmen gegeben wurde. Kinder, die Lamivudin Lösung zum Einnehmen gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten Lamivudin-Plasmawerte in der

Größenordnung der für Erwachsene beobachteten Werte. Kinder, die Lamivudin Tabletten gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten höhere Lamivudin-Plasmawerte als Kinder, die eine Lösung zum Einnehmen erhielten, da mit Tabletten höhere mg/kg-Dosen verabreicht werden und die Tabletten eine höhere Bioverfügbarkeit haben (siehe Abschnitt 4.2). Pädiatrische Pharmakokinetikstudien sowohl mit einer Lösung zum Einnehmen als auch mit Tabletten zeigten, dass eine einmal tägliche Dosierung und eine zweimal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis zu äquivalenten AUC_{0-24}-Werten führen.

Für Kinder im Alter von unter 3 Monaten liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor. Bei Neugeborenen im Alter von 1 Woche ist die orale Clearance von Lamivudin im Vergleich zu älteren Kindern wahrscheinlich als Folge der noch nicht vollständig entwickelten Nierenfunktion und der unterschiedlichen Resorption herabgesetzt. Für Neugeborene ist daher eine Dosis von 4 mg/kg/Tag geeignet, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen und Kindern zu erreichen. Nach Schätzung der glomerulären Filtration könnte die geeignete Dosierung für Kinder im Alter von sechs Wochen und älter 8 mg/kg/Tag betragen, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen und Kindern zu erreichen.

Die pharmakokinetischen Daten stammen aus drei pharmakokinetischen Studien (PENTA 13, PENTA 15 und PK-Substudie der ARROW), an denen Kinder unter 12 Jahren teilnahmen. Die Daten sind in der Tabelle unten dargestellt.

Zusammenfassung der Plasma-Lamivudin-$AUC_{(0-24)}$ (µg·h/ml) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der einmal und zweimal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien

Studie	Altersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg einmal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Lamivudin 4 mg/kg zweimal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Vergleich von einmal versus zweimal täglich Verhältnis der Mittelwerte nach der generalisierten Kleinste-Quadrate-Methode (GLS) (90 % KI)
ARROW PK Substudie Teil 1	3 bis 12 Jahre (N = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 bis 12 Jahre (N = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 bis 36 Monate (N = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Lamivudin-$AUC_{(0-24)}$ (95 % KI) bei den vier Patienten im Alter von unter 12 Monaten, die von einem zweimal täglichen auf ein einmal tägliches Dosierschema wechselten (siehe Abschnitt 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) µg·h/ml für die einmal tägliche Dosierung und 9,24 (4,66; 18,3) µg·h/ml für die zweimal tägliche Dosierung.

Schwangerschaft: Nach oraler Anwendung war die Pharmakokinetik bei Frauen im späten Stadium der Schwangerschaft ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwerwiegenden Organtoxizität einher. In den höchsten Dosierungsstufen zeigten sich geringe

Einflüsse auf die Leber- und Nierenwerte. Diese gingen einher mit einer gelegentlichen Reduktion des Lebergewichts. Beobachtete klinisch relevante Parameter waren Anämie und Neutropenie.

Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber *in vitro*, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im *In-vitro*-Zytogenitätstest und im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Lamivudin war *in vivo* in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 - 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, nicht genotoxisch. Da die *in vitro* gezeigte mutagene Aktivität von Lamivudin bei *In-vivo*-Tests nicht bestätigt werden konnte, kann geschlossen werden, dass Lamivudin keine genotoxische Gefahr für Patienten darstellt.

In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger auftraten als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen zeigte sich kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potential.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Lamivudin keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218)
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216)
Wasserfreie Citronensäure
Propylenglycol (E 1520)
Natriumcitrat
Künstliches Erdbeeraroma
Künstliches Bananenaroma
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

1 Monat nach Anbruch ist die restliche Lösung zum Einnehmen zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten 240 ml Lamivudin 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen in einer weißen

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die mit einem kindergesicherten Verschluss versehen ist. Die Packung enthält außerdem einen Spritzen-Adapter aus Polyethylen und eine 10 ml Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund, die aus einem Polypropylen-Zylinder (mit ml-Graduierung) und einem Polyethylen-Kolben besteht.

Die Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund wird zur exakten Dosierung mitgeliefert. Hinweise zur Handhabung finden sich in der Packung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/015/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. August 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION 08/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.