

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine Mylan, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała lub biaława, dwuwypukła tabletki powlekana w kształcie kapsułki z wytłoczonym napisem „M 105” na jednej stronie, gładka na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Lamivudine Mylan jest wskazany jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała powyżej 25 kg)

Zalecana dawka produktu leczniczego Lamivudine Mylan wynosi 300 mg na dobę. Może być ona przyjmowana albo jako 150 mg dwa razy na dobę lub 300 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci (o masie ciała mniejszej niż 25 kg)

Zalecane jest dawkowanie lamiwudyny w postaci tabletek w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg do < 25 kg

Zalecana dawka wynosi 225 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) rano i 150 mg (cała tabletki 150 mg) wieczorem, albo 225 mg (półtorej tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg:

Zalecana dawka wynosi 150 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) dwa razy na dobę, albo 150 mg (cała tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Dostępne dane są ograniczone i nie są wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt. 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu

dwa razy na dobę po około 24 godzinach od ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej, ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie lamiwudyny zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. U pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy dostosować dawkę stosując lamiwudynę w postaci roztworu doustnego.

Zalecane dawkowanie – Dorośli, młodzieź i dzieci (o masie ciała mniejszej niż 25 kg):

<u>Klirens kreatyniny (ml/min)</u>	<u>Pierwsza dawka</u>	<u>Dawka podtrzymująca</u>
≥50	300 mg lub 150 mg	300 mg raz na dobę 150 mg dwa razy na dobę
30 to <50	150 mg	150 mg raz na dobę
<30	Ze względu na to, że wymagane są dawki mniejsze niż 150 mg, zaleca się stosowanie roztworu doustnego	
15 to <30	150 mg	100 mg raz na dobę
5 to <15	150 mg	50 mg raz na dobę
<5	50 mg	25 mg raz na dobę

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek. Opierając się na założeniu, że klirens kreatyniny i klirens lamiwudyny u dorosłych i u dzieci są skorelowane, zaleca się zmniejszenie dawki leku u dzieci z zaburzoną czynnością nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, w takiej samej proporcji, jak u dorosłych. Lamiwudyna w postaci roztworu doustnego o mocy 10 mg/ml może być najbardziej odpowiednia do podawania zalecanych dawek podtrzymujących u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Zalecane dawkowanie - dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy do 12 lat o masie ciała mniejszej niż 30 kg

<u>Klirens kreatyniny (ml/min)</u>	<u>Pierwsza dawka</u>	<u>Dawka podtrzymująca</u>
≥50	8 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc.	8 mg/kg mc. raz na dobę lub 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę
30 do <50	4 mg/kg mc.	4 mg/kg mc. raz na dobę
15 do <30	4 mg/kg mc.	2,6 mg/kg mc. raz na dobę
5 do <15	4 mg/kg mc.	1,3 mg/kg mc. raz na dobę
<5	1,3 mg/kg mc.	0,7 mg/kg mc. raz na dobę

Zaburzenia czynności wątroby

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że nie jest konieczna zmiana dawkowania lamiwudyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lamivudine Mylan można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

W celu zapewnienia podania całej dawki, tabletki(i) powinna być połykana bez rozgryzania.

Lamiwudyna jest dostępna również jako roztwór doustny do stosowania u dzieci w wieku powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Pacjentom, którzy ewentualnie nie mogą połknąć tabletki, można ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwtretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Nie zaleca się stosowania lamiwudyny w monoterapii.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania lamiwudyny zwiększa się na skutek zmniejszenia klirensu, dlatego dawkę należy wówczas dostosować (patrz punkt 4.2).

Terapia trzema nukleozydami

Odnotowano przypadki dużego stopnia nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy lamiwudyna była skojarzona z fumaranem dyzoproksylu tenofowiru i abakawirem jak również z fumaranem dyzoproksylu tenofowiru i dydanozyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących lamiwudynę lub inne produkty przeciwtretrowirusowe mogą rozwijać się oportunistyczne zakażenia oraz inne powikłania związane z zakażeniem wirusem HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Zapalenie trzustki

Notowano rzadko występujące przypadki zapalenia trzustki. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwtretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie produktu leczniczego Lamivudine Mylan należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów niemowląt bez

wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów, dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby wątroby

Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie z innymi lekami w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanego.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są produkty przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Jeżeli leczenie produktem leczniczym Lamivudine Mylan u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstąpienie

lamiwudyny może powodować ostre zaostrzenie zapalenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanego).

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe czynne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

W badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1, badanie ARROW) odnotowano mniejszą częstość osiągnięcia supresji wirusologicznej i częściej występującą oporność wirusa u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt w postaci tabletek. Jeśli to możliwe, należy stosować u dzieci lamiwudynę w postaci tabletek.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje z innymi lekami

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

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

Lamivudine Mylan zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych jest małe, co wynika z ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania z białkami i prawie całkowitego klirensu nerkowego.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników - trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak dostosowania dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania lamiwudyny z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i toksoplazmozy.

Możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w wyniku transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Inne produkty (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazują interakcji z lamiwudyną. Analogi nukleozydów (np. didanozyna),

podobnie jak zydowudyna, nie są wydalane w tym mechanizmie i dlatego jest mało prawdopodobne, aby występowały interakcje z lamiwudyna.

Obserwowano umiarkowane zwiększenie C_{max} (28%) zydowudyny podczas skojarzonego podawania z lamiwudyna, natomiast całkowita ekspozycja produktu (AUC) nie ulegała znaczącym zmianom. Zydowudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Ze względu na podobieństwa, nie należy podawać lamiwudyny równocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu leczniczego Lamivudine Mylan nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

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

W metabolizmie lamiwudyny nie bierze udziału CYP3A, dlatego interakcje z produktami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. PI) są mało prawdopodobne.

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania lamiwudyny z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ogólnie, podejmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

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

Ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Lek Lamivudine Mylan może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Na podstawie tych danych ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest bardzo mało prawdopodobne.

U pacjentek ze współistniejącym zapaleniem wątroby, leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów wywołują różny stopień uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym lamiwudyna przenika do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy. Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w osoczu dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy. Zalecane jest, aby matki zakażone wirusem HIV, bez względu na okoliczności, nie karmiły piersią swoich niemowląt, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna nie wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Odnotowano następujące działania niepożądane podczas leczenia lekiem lamiwudyną pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Działania niepożądane uważane jako przynajmniej możliwie związane z leczeniem są wymienione poniżej według układów, narządów i częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie),
trombocytopenia
Bardzo rzadko: Czysta aplazja układu czerwonych krwinek

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, bezsenność
Bardzo rzadko: Obwodowa neuropatia (lub parestezje)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel, objawy ze strony nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze brzucha, biegunka
Rzadko: Zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, A1AT)
Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Bóle stawów, choroby mięśni

Rzadko: Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U zakażonych wirusem HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez wirus HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Spośród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po podawaniu lamiwudyny w bardzo dużych dawkach w badaniach u zwierząt nie wykazano wpływu toksycznego na narządy wewnętrzne. Dostępne są ograniczone dane o skutkach ostrego przedawkowania u ludzi. Nie było przypadków zgonu, a pacjenci powracali do zdrowia. Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku przedawkowania produktu.

Leczenie

W przypadku przedawkowania produktu należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające. Ponieważ lamiwudyna może być usuwana z organizmu za pomocą dializy, w leczeniu jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który wykazuje aktywność przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) i wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Jest przekształcana wewnątrzkomórkowo do aktywnej pochodnej 5'-trójfosforanu lamiwudyny. Główny mechanizm jej działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Trójfosforan hamuje selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*. Wykazuje także działanie przeciwko wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego, opornym na zydowudynę. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwiwirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna, newirapinai zydowudyna).

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwiwirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporność na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* wykazują tendencje świadczące o tym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny, jako sposobu leczenia przeciwiwirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V zapewnia szczątkową aktywność przeciwiwirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI (nukleozydowych i nukleotydydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy) niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydów produktów przeciwiwirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwiwirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwiwirusowe na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4-krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę i zalcytabinę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HTV-1 i zwiększenie liczby komórek CD4. Punkty końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka postępu choroby i śmiertelności.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie szczepów opornych na zydowudynę u osób uprzednio nieleczonych produktami przeciwretrowirusowymi.

Lamiwudyna jest szeroko stosowana jako składnik przeciwretrowirusowego leczenia, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami z tej samej grupy (NRTI) lub z innych grup (PI, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Dane z badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących lamiwudynę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (abakawirem, newirapiną/efawirenzem lub zydowudyną) wykazały, że profil oporności zaobserwowany u dzieci i młodzieży jest podobny do występującego u dorosłych, pod względem wykrytych substytucji genotypowych i ich częstości względnej.

W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego zaobserwowano częstsze rozwijanie się oporności wirusa w porównaniu do dzieci otrzymujących produkt w postaci tabletek (patrz opis doświadczeń klinicznych zebranych w populacji dzieci i młodzieży (badanie ARROW) i punkt 5.2).

Zestawy wielolekowe przeciwretrowirusowej terapii zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano produktów przeciwretrowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy MI 84V.

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę, a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę, jak wykazano, wykazuje również skuteczne działanie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych, patrz informacja dotycząca odpowiedniego jednocześnie stosowanego produktu). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg na dobę (w skojarzeniu z innymi produktami przeciwretrowirusowymi) wykazuje skuteczność.

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych dotyczących lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

Dawkowanie raz na dobę (300 mg raz na dobę): badania kliniczne nie wykazały różnic między schematem dawkowania lamiwudyny raz na dobę, a dwa razy na dobę. Wyniki tych badań pochodzą od pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, głównie obejmowały one pacjentów z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV (Stożek A wg CDC).

Dzieci i młodzież:

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych

do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w wieku poniżej jednego roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po \geq 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W momencie randomizacji do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę (Tydzień 0), u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy w postaci tabletek, wystąpił większy odsetek supresji wirusa, niż u tych, którzy otrzymywali którykolwiek produkt w postaci roztworu doustnego w dowolnym momencie badania. Różnice te zaobserwowano w każdej z grup wiekowych objętych badaniem. Różnice stopnia supresji pomiędzy produktami w postaci tabletek a produktami w postaci roztworów doustnych utrzymały się do tygodnia 96, przy dawkowaniu raz na dobę.

Odsetek pacjentów w badaniu ARROW otrzymujących abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną, randomizowanych do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę, z mianem HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: analiza w podgrupach w zależności od zastosowanej postaci farmaceutycznej.

	Dwa razy na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/ml: n/N (%)	Raz na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/ml: n/N (%)
Tydzień 0 (po 36 tygodniach leczenia)		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregokolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	14/26 (54)	15/30 (50)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	236/305 (77)	222/305 (73)
Tydzień 96		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregokolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	13/26 (50)	17/30 (57)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	221/300 (74)	213/301 (71)

Analizy oporności genotypowej przeprowadzono na próbach z mianem HIV-1 RNA w osoczu >1000 kopii/ml. Więcej przypadków oporności wykryto w grupie pacjentów, którzy otrzymali lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciwwirusowymi w postaci roztworów doustnych, w porównaniu do tych, którzy otrzymali podobne dawki w postaci tabletek. Jest to zgodne z mniejszą częstością supresji wirusa obserwowaną u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi między 80-85%. Po podaniu doustnym średni czas (W) do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. Na podstawie danych pochodzących z badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników, przy dawkach terapeutycznych 150 mg dwa razy na dobę, średnie C_{max} i C_{min} lamiwudyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1,2 ug/ml (24%) i 0,09 ug/ml (27%). Średnie AUC, w okresie między dawkami co 12 godzin wynosiło 4,7 ug-h/ml (18%). W zakresie dawek terapeutycznych 300 mg raz na dobę, średnie C_{max} i C_{min} w stanie stacjonarnym oraz AUC w czasie 24 godzin wynosiły odpowiednio 2,0 ug/ml (26%), 0,04 ug/ml (34%) i 8,9 ug-h/ml (21%).

Tabletki 150 mg i 300 mg po uwzględnieniu proporcjonalności dawki są biorównoważne w zakresie AUC_{∞} , C_{max} i t_{max} .

Podawanie produktu w postaci tabletek jest u dorosłych biorównoważne do podawania produktu w postaci roztworu doustnego w zakresie AUC_{∞} i C_{max} .

Różnice w absorpcji zaobserwowano pomiędzy grupami pacjentów dorosłych a dzieci i młodzieży (patrz Specjalne grupy pacjentów).

Przyjmowanie lamiwudyny z pokarmem powoduje wydłużenie t_{max} i zmniejszenie C_{max} (zmniejszenie o 47%). Jednakże nie obserwowano (na podstawie AUC) wydłużenia czasu wchłaniania lamiwudyny.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość produktu i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wnioskowano na podstawie danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Jednoczesne podawanie z zydowudyną powoduje o 13% zwiększenie ekspozycji na zydowudynę i o 28% zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Nie uważa się, aby miało to znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjenta i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Dystrybucja

Z badań dotyczących dożylnego podawania produktu wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Obserwowany okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg mc. Odbywa się on głównie przez nerki (>70%) w wyniku aktywnego wydzielenia przez kanaliki nerkowe.

Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznych dawek produktu i w niewielkim stopniu wiąże z głównymi białkami osocza, albuminami (<16%-36% albumin w surowicy w badaniach *in vitro*).

Nieliczne dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń lamiwudyny PMR/surowica po 2-4 godzinach po podaniu doustnym wynosi około 0,12. Rzeczywisty zakres penetracji oraz związek z kliniczną skutecznością nie jest znany.

Metabolizm

Postać aktywna, wewnątrzkomórkowy trójfosforan lamiwudyny wykazuje wydłużony końcowy okres półtrwania w komórce (16 do 19 godzin) w porównaniu do okresu półtrwania lamiwudyny w osoczu (5 do 7 godzin). U 60 zdrowych dorosłych ochotników wykazano, że dawka lamiwudyny 300 mg podawana raz na dobę jest w stanie stacjonarnym farmakokinetycznie równoważna dawce 150 mg lamiwudyny podawanej 2 razy na dobę, po uwzględnieniu AUC_{24} i C_{max} wewnątrzkomórkowego trójfosforanu.

Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi produktami na poziomie metabolizmu jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu wątrobowego (5%-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Wydalenie

Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazują, że zaburzenie czynności nerek wpływa na wydalanie lamiwudyny. Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min jest przedstawiony w punkcie dotyczącym dawkowania (patrz punkt 4.2).

Interakcja z trimetoprymem, składnikiem kotrimoksazolu, powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę w dawkach terapeutycznych. Nie wymaga to jednak dostosowywania dawek produktu leczniczego, chyba że u pacjenta wystąpią także zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.5 i 4.2). Podawanie kotrimoksazolu z lamiwudyną u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga starannej oceny.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58-66%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci, podanie lamiwudyny w tabletkach w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciwretrowirusowymi w postaci tabletek skutkowało większymi wartościami AUC_{∞} i C_{max} lamiwudyny znajdującej się w osoczu, niż po podaniu lamiwudyny w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciwretrowirusowymi w

postaci roztworów doustnych. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono większą ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc. i tabletki doustne mają większą biodostępność (patrz punkt 4.2). Badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek wykazały, że stosowanie raz na dobę skutkuje równoważnymi wartościami AUC₀₋₂₄ do dawkowania dwa razy na dobę, przy zachowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej.

Dane farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 3. miesiąca życia są ograniczone. U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens lamiwudyny po podaniu doustnym był zmniejszony w porównaniu ze starszymi dziećmi i prawdopodobnie jest to spowodowane niedojrzałością nerek i zmiennym stopniem wchłaniania. Tak więc, w celu osiągnięcia odpowiedniej ekspozycji na produkt, jaka występuje u dorosłych i u starszych dzieci, zalecana dawka dla noworodków wynosi 4 mg/kg mc/dobę. Ocena przesączania kłębuszkowego wskazuje, że dla osiągnięcia podobnej ekspozycji na produkt u dorosłych i u dzieci odpowiednia dawka u dzieci w wieku 6 tygodni życia i starszych powinna wynosić 8 mg/kg mc/dobę.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) (µg.h/ml) lamiwudyny znajdującej się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Lamiwudyna 8 mg/kg raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Lamiwudyna 4 mg/kg dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę versus dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK podbadanie część I	3 do 12 lat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) lamiwudyny znajdującą się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml przy dawkowaniu raz na dobę oraz 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml przy podawaniu dwa razy na dobę.

Ciąża

Po podaniu doustnym właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny w późnym okresie ciąży były podobne, jak u kobiet niebędących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych u zwierząt, którym podawano duże dawki lamiwudyny, nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. W przypadku stosowania największych dawek obserwowano niewielki wpływ na czynność nerek i wątroby,

w tym sporadycznie zmniejszenie masy wątroby. Istotnym klinicznie objawem było zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

Lamiwudyna nie wykazuje działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak inne analogi nukleozydów, wykazuje aktywność w testach cytogenetycznych *in vitro* i w testach wywoływania chłoniaka u myszy. Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia produktu w osoczu są około 40-50 razy większe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Działanie mutagenne lamiwudyny nie zostało potwierdzone w testach *in vivo*, stąd należy wnioskować, że lamiwudyna nie powinna stanowić ryzyka mutagennego u pacjentów poddawanych takiemu leczeniu.

W badaniu genotoksyczności przezłożyskowej przeprowadzonym u małp porównywano samą zydowudynę i skojarzenie zydowudyny z lamiwudyna przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi. Badanie wykazało, że płody poddane ekspozycji odpowiedniego połączenia lekowego *in utero* mają zwiększony stopień włączania analogu nukleozydowego do DNA wielu narządów płodu oraz występują u nich częściej skrócenia telomerów, niż u płodów poddanych ekspozycji samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości u szczurów i myszy wskazują na brak potencjalnego działania rakotwórczego u ludzi.

Badania dotyczące płodności przeprowadzone u szczurów wykazały, że lamiwudyna nie wpływa na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP): 30 oraz 60 tabletek powlekanych

Perforowane opakowania jednostkowe w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium: 30 i 60 tabletek powlekanych.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium: 30, 60, 90 i 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości i rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20201

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31/05/2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2018