

4. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lamivudine ”Sandoz”, filmovertrukne tabletter 300 mg**

**0. D.SP.NR.**

28407

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lamivudine ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg lamivudin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 522 mg isomalt (E 953)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er præget med J på den ene side og 17 på den anden side. Dimensioner: 19,1 x 8,9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lamivudine ”Sandoz” er indiceret som del af en antiretroviral kombinationsbehandling til voksne og børn, der er inficeret med humant immundefektvirus (hiv).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Lamivudine ”Sandoz” kan tages med eller uden mad.

For at sikre, at hele dosen administreres, bør tabletterne synkes hele.

Lamivudin findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder, som vejer mindre end 14 kg, eller til patienter, der ikke kan synke tabletter (se pkt. 4.4).

Patienter der skifter mellem lamivudin oral opløsning og lamivudin tabletter bør følge dosisanbefalingerne, der gælder for den specifikke lægemiddelform (se pkt. 5.2).

Alternativt kan patienter, der ikke kan synke tabletter, knuse tabletten/tabletterne, som herefter opblandes i en lille mængde halvflydende føde eller væske, og hele mængden indtages med det samme (se pkt. 5.2).

*Voksne, unge og børn (der vejer mindst 25 kg):*

Den anbefalede dosis af Lamivudine ”Sandoz” er 300 mg dagligt. Denne dosis kan enten administreres som 150 mg to gange dagligt eller 300 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). 300 mg-tabletten er kun velegnet til regimet med dosering én gang dagligt.

*Børn (der vejer mindre end 25 kg):*

Det anbefales at dosere Lamivudine ”Sandoz”-tabletter ud fra vægtgrupper.

*Børn, der vejer ≥ 20 kg og < 25 kg:* Den anbefalede dosis er 225 mg dagligt. Denne dosis kan enten administreres som 75 mg (en halv tablet på 150 mg) om morgenen og 150 mg (en hel tablet på 150 mg) om aftenen eller 225 mg (en og en halv tablet på 150 mg) én gang dagligt.

*Børn, der vejer mellem 14 kg og < 20 kg:* Den anbefalede dosis er 150 mg dagligt. Denne dosis kan enten administreres som 75 mg (en halv tablet på 150 mg) to gange dagligt eller 150 mg (en hel tablet på 150 mg) én gang dagligt.

*Børn fra 3 måneder:* Da der ikke kan opnås en præcis dosering med en 300 mg tablet uden delekærv i denne patientgruppe, anbefales det at bruge Lamivudine ”Sandoz” 150 mg tablet med delekærv og at følge den tilhørende anbefalede doseringsvejledning.

*Børn under 3 måneder:* De begrænsede data, der foreligger, er utilstrækkelige til at foreslå specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser, og herefter fortsætte med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

*Særlige populationer:*

*Ældre:* Der foreligger ingen specifikke data, men det tilrådes at være ekstra forsigtig i denne aldersgruppe på grund af aldersrelaterede ændringer, såsom nedsat nyrefunktion og ændring af hæmatologiske parametre.

*Nedsat nyrefunktion:* Koncentrationen af lamivudin er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance. Dosis bør derfor justeres ved anvendelse af lamivudin oral opløsning til patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se tabellerne).

*Anbefalet dosering – Voksne, unge og børn (der vejer mindst 25 kg):*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min)** | **Initialdosis** | **Vedligeholdelsesdosis** |
| ≥ 50 | 300 mg  eller  150 mg | 300 mg én gang daglig  eller  150 mg to gange daglig |
| 30-< 50 | 150 mg | 150 mg én gang daglig |
| < 30 | Da der er behov for doser under 150 mg, anbefales det at anvende den orale opløsning | |
| 15 til < 30 | 150 mg | 100 mg én gang daglig |
| 5 til < 15 | 150 mg | 50 mg én gang daglig |
| < 5 | 50 mg | 25 mg én gang daglig |

Der foreligger ingen oplysninger om brug af lamivudin hos børn med nedsat nyrefunktion. Ud fra den antagelse at kreatininclearance og lamivudinclearance korreleres ens hos børn og voksne, anbefales det, at dosis til børn med nedsat nyrefunktion reduceres i forhold til deres kreatininclearance på samme måde som hos voksne. Til børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg med nedsat nyrefunktion er lamivudin 10 mg/ml oral opløsning sandsynligvis den bedst egnede lægemiddelform til at opnå den anbefalede dosis.

*Anbefalet dosering – Børn over 3 måneder med en vægt under 25 kg:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min)** | **Initialdosis** | **Vedligeholdelsesdosis** |
| ≥ 50 | 10 mg/kg  eller  5 mg/kg | 10 mg/kg én gang daglig  eller  5 mg/kg to gange daglig |
| 30 til < 50 | 5 mg/kg | 5 mg/kg én gang daglig |
| 15 til < 30 | 5 mg/kg | 3,3 mg/kg én gang daglig |
| 5 til < 15 | 5 mg/kg | 1,6 mg/kg én gang daglig |
| < 5 | 1,6 mg/kg | 0,9 mg/kg én gang daglig |

*Nedsat leverfunktion:* Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt af nedsat leverfunktion. Ud fra disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lamivudine ”Sandoz” anbefales ikke som monoterapi.

*Nedsat nyrefunktion:*

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er den terminale plasmahalveringstid af lamivudin øget på grund af nedsat clearance. Derfor bør dosis justeres (se pkt. 4.2).

*Nukleosid trekombinationsbehandling:*

Der er rapporteret om en høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når lamivudin kombineres med tenofovirdisoproxilfumarat og abacavir såvel som med tenofovirdisoproxilfumarat og didanosin i henhold til et regime med én daglig dosering.

*Opportunistiske infektioner:*

Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Lamivudine ”Sandoz” eller en anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af patienter med ledsagende hiv-sygdomme.

*Pancreatitis:*

Der er i sjældne tilfælde set pancreatitis. Det er dog usikkert, om disse tilfælde skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Lamivudine Sandoz” bør stoppes omgående, hvis der opstår kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund, der tyder på udvikling af pancreatitis.

*Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero:*

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan i forskellig udstrækning påvirke mitokondriefunktionen, hvilket er mest udtalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, der har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst indberettede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlactatæmi, hyperlipasemi). Disse bivirkninger har ofte været forbigående. Der er i sjældne tilfælde rapporteret om neurologiske forstyrrelser med sen indsættelse (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er på nuværende tidspunkt uvist, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Der skal tages højde for disse observationer hos alle børn, som *in utero* har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger og præsenteres med alvorlige kliniske observationer af ukendt ætiologi, især neurologiske observationer. Disse observationer ændrer ikke på de nuværende nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling til gravide for at forebygge overførsel af hiv-smitte til barnet.

*Vægt og metaboliske parametre:*

Der kan forekomme vægtstigning og forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet under antiretroviral behandling. Sådanne ændringer kan til dels være forbundet med sygdomsbehandling og livsstil. For lipider er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Ved monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til fastlagte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser bør behandles som klinisk indiceret.

*Immunreaktiveringssyndrom:*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

*Leversygdom:*

Hvis lamivudin anvendes samtidig til behandling af såvel hiv som HBV, kan der findes yderligere information i produktresumeet for Lamivudine ”Sandoz” 100 mg filmovertrukne tabletter vedrørende brug af lamivudin til behandling af hepatitis B.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der desuden til den relevante produktinformation for de pågældende lægemidler.

Hvis Lamivudine ”Sandoz” seponeres hos patienter med samtidig hepatitis B-virusinfektion, anbefales det at foretage periodisk monitorering af leverfunktionen og markører for HBV-replikation, idet seponering af lamivudin kan medføre akut forværring af hepatitis (se produktresuméet for Lamivudine ”Sandoz” 100 mg filmovertrukne tabletter).

Hos patienter med eksisterende leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en øget hyppighed af abnorm leverfunktion under antiretroviral behandling, og disse patienter skal monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos sådanne patienter, bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

*Pædiatrisk population:*

I et studie af pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 ARROW studie) blev der rapporteret lavere virologisk responsrater og hyppigere viral resistens hos børn, der fik oral opløsning af lamivudin sammenlignet med dem, der fik tabletformuleringen. Ved behandling af børn med lamivudin, skal tabletformuleringen anvendes, hvor muligt.

*Osteonekrose:*

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)), er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

*Lægemiddelinteraktioner:*

Lamivudine ”Sandoz” må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Lamivudine ”Sandoz” indeholder isomalt

Patienter med hereditær fructoseintolerans bør ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal clearance.

Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger eksponeringen for lamivudin med 40 % på grund af trimethoprimdelen. Sulmethxoazoldelen interagerer ikke. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Patienter bør monitoreres klinisk, når samtidig administration med trimethoprim/sulfamethoxazol er påkrævet. Samtidig administration af lamivudin og høje doser af co-trimoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) og toxoplasmose bør undgås.

Muligheden for interaktioner med andre samtidigt administrerede lægemidler bør overvejes; særligt hvis udskillelsen primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin. Nukleosidanalogerne (f.eks. didanosin) såsom zidovudin elimineres ikke ved denne mekanisme og interagerer sandsynligvis ikke med lamivudin.

Der blev set en beskeden stigning i Cmax (28 %) af zidovudin, når det blev administreret sammen med lamivudin, men den samlede eksponering (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på lamivudins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

På grund af ligheder bør lamivudin ikke administreres sammen med andre cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Derudover bør lamivudin ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

*In vitro* hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).

Metabolismen af lamivudin involverer ikke CYP3A, hvilket gør interaktioner med andre lægemidler, som metaboliseres via dette system (f.eks. PI’er), usandsynlige.

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering (AUC∞) og 28 % , 52 % og 55 % fald i lamivudins Cmax hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af lamivudine sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccaharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af HIV-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier så vel som den kliniske erfaring fra gravide kvinder vurderes, når det besluttes at anvende antiretrovirale midler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og som konsekvens heraf reducere risikoen for overførsel af hiv til det nyfødte barn.

Dyrestudier med lamivudin viste en stigning i tidlig embryonisk mortalitet hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overførsel af lamivudin gennem placenta er set hos mennesker.

Udfaldet af flere end 1.000 eksponeringer i første trimester og flere end 1.000 eksponeringer i andet og tredje trimester hos gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Lamivudine ”Sandoz” anvendes under graviditet. Baseret på disse data er risikoen for misdannelser usandsynlig hos mennesker.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion:

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Efter oral administration blev lamivudin udskilt i brystmælk i koncentrationer svarende til koncentrationerne målt i serum.

Baseret på erfaringer fra mere end 200 mor-/barnpar i hiv-behandling var serumkoncentationen af lamivudin hos ammede spædbørn, hvis mødre var i hiv-behandling, meget lav (<4 % af de maternelle serumkoncentrationer) og faldt gradvist til udetekterbare niveauer, når de ammede spædbørn nåede 24-ugersalderen. Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed af lamivudin, når det administreres til spædbørn under 3 måneder.

For at undgå transmissionen af hiv anbefales det, at hiv-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn.

Fertilitet

Dyrestudier har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De følgende bivirkninger er rapporteret under behandling af hiv-sygdom med Lamivudin ”Sandoz”.

De bivirkninger, der anses for i det mindste at have en mulig relation til behandlingen, er anført nedenfor efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Frekvenserne er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Blod og lymfesystem**

*Ikke almindelig:* Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni.

*Meget sjælden:* Ren erytrocytaplasi (*pure red cell aplasia*).

**Metabolisme og ernæring**

*Meget sjælden:* Laktacidose.

**Nervesystemet**

*Almindelig:* Hovedpine, søvnløshed.

*Meget sjælden:* Perifer neuropati (eller paræstesi).

**Luftveje, thorax og mediastinum**

*Almindelig:* Hoste, symptomer fra næsen.

**Mave-tarm-kanalen**

*Almindelig:* Kvalme, opkastning, mavesmerter eller -kramper, diarré.

*Sjælden:* Pancreatitis, stigning i serumamylase.

**Lever og galdeveje**

*Ikke almindelig:* Midlertidige stigninger i leverenzymer (ASAT, ALAT).

*Sjælden:* Hepatitis.

**Hud og subkutane væv**

*Almindelig:* Udslæt, hårtab.

*Sjælden:* Angioødem.

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

*Almindelig:* Artralgi, muskelforstyrrelser.

*Sjælden:* Rhabdomyolyse.

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

*Almindelig:* Træthed, utilpashed, feber.

Kropsvægt og niveauerne af lipider og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

1.206 hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-forsøget (COL105677), hvoraf 669 fik abacavir og lamivudin enten én eller to gange dagligt (se pkt. 5.1). Der er ikke fundet yderligere sikkerhedsmæssige forhold hos pædiatriske patienter, som får dosering enten én eller to gange dagligt, i forhold til voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I akutte dyrestudier resulterede administration af meget høje doser lamivudin ikke i organtoksicitet. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akut overdosering med lamivudin bortset fra dem, der er angivet som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk standardbehandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, selvom dette ikke er undersøgt.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun sygehuse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Farmakoterapeutisk klassifikation: nukleosidanalog.

ATC-kode: J05AF05

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalog, der er aktiv mod humant immundefektvirus (hiv) og hepatitis B-virus (HBV). Det metaboliseres intracellulært til den aktive del lamivudin 5'-triphosphat. Dets primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i viral revers transkription. Triphosphatet hæmmer selektivt replikationen af hiv-1 og hiv-2 *in vitro*. Det er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistiske effekter ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (testede lægemidler: abacavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og hos hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V-mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse resultater er dog stadig ikke veldefineret.

*In vitro*-data tyder på, at fortsættelse af lamivudin i et antiretroviralt regime stadig kan udøve antiretroviral aktivitet til trods for udvikling af M184V(formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen pålidelige konklusioner. Behandling med følsomme NRTI’er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man derfor kun overveje at fortsætte med lamivudin i tilfælde, hvor der ikke er andre virksomme NRTI’er til rådighed.

Krydsresistens overført af M184V TR er begrænset inden for klassen af nukleosidinhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antiretrovirale aktivitet over for lamivudinresistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet over for lamivudinresistent hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten udviser et < 4-folds fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængigt af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoksicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt- og monocyt-makrofage cellelinjer og over for forskellige progenitorceller i knoglemarven *in vitro*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virusbyrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske endepunktsdata indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risikoen for sygdomsprogression og dødeligheden.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinker fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos individer, som ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling.

Lamivudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI’er) eller fra andre grupper (PI’er, non-nukleoside revers transkriptasehæmmere).

Fund fra kliniske forsøg med pædiatriske patienter, der fik lamivudin i kombination med andre antiretovirale lægemidler (abacavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin), har vist, at resistensprofilen set hos pædiatriske patienter svarer til den, der er set hos voksne, med henblik på forekomst af genotype substitutioner og deres relative frekvens.

Børn, der i kliniske forsøg fik lamivudin oral opløsning samtidig med andre antiretrovirale orale opløsninger, udviklede hyppigere viral resistens end børn, der fik tabletter (se beskrivelsen af den kliniske erfaring i pædiatrisk population (ARROW studie) og pkt. 5.2).

Antiretroviral flerstofsbehandling, der inkluderer lamivudin, har vist sig at være effektiv hos antiretroviral-naive patienter såvel som hos patienter, der er smittet med virus, der indeholder M184V-mutationer.

Forholdet mellem *in vitro*-følsomheden af hiv over for lamivudin og det kliniske respons på lamivudinholdig behandling undersøges fortsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg én gang dagligt har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV-infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for Lamivudine ”Sandoz” 100 mg). Til behandling af hiv-infektion er det dog kun doser på 300 mg lamivudin dagligt (i kombination med andre antiretrovirale stoffer), der er påvist at være virkningsfulde.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

*Dosering én gang dagligt (300 mg én gang dagligt):* Et klinisk studie har vist, at der ikke er forskel på dosering af lamivudin 300 mg én gang dagligt og lamivudin 150 mg to gange dagligt. Disse resultater er opnået i en antiretroviral-naiv population, primært bestående af asymptomatiske hiv-inficerede patienter (CDC-trin A).

*Pædiatrisk population:*

En randomiseret sammenligning af et regimen med dosering af abacavir og lamivudin én gang dagligt vs. to gange dagligt blev udført i et randomiseret, kontrolleret multicenter-studie af hiv-smittede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-forsøget (COL105677) og doseret i forhold til de anbefalede doseringer i vægtgrupper i Verdenssundhedsorganisationen WHO's behandlingsretningslinjer (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006 (Antiretroviral behandling af hiv-infektion hos spædbørn og børn, 2006)). Efter 36 uger på et regimen med abacavir og lamivudin to gange dagligt blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte doseringen to gange dagligt eller at skifte til abacavir og lamivudin én gang dagligt i mindst 96 uger. Det skal bemærkes, at der ikke er tilgængelige kliniske data for børn under et år fra dette studie. Resultaterne er sammenfattet i nedenstående tabel:

**Virologisk respons baseret på plasma-HIV-1-RNA mindre end 80 kopier/ml i uge 48 og uge 96 ved randomisering til én gang dagligt vs. to gange dagligt abacavir + lamivudin i ARROW (observeret analyse)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **To gange dagligt N (%)** | **En gang dagligt N (%)** |
| **Uge 0 (efter ≥ 36 ugers behandling)** | | |
| Plasma-HIV-1-RNA <80 k/ml | 250/331 (76) | 237/335 (71) |
| Risikoforskel (én gang dagligt/to gange dagligt) | -4,8 % (95 % CI -11,5 % til +1,9 %), p=0,16 | |
| **Uge 48** | | |
| Plasma-HIV-1-RNA <80 k/ml | 242/331 (73) | 236/330 (72) |
| Risikoforskel (én gang dagligt/to gange dagligt) | -1,6 % (95 % CI -8,4 % til +5,2 %), p=0,65 | |
| **Uge 96** | | |
| Plasma-HIV-1-RNA <80 k/ml | 234/326 (72) | 230/331 (69) |
| Risikoforskel (én gang dagligt/to gange dagligt) | -2,3 % (95 % CI -9,3 % til +4,7 %), p=0,52 | |

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde, og én havde HIV-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev påvist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var <80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenicitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

På tidspunktet for randomisering til én gang daglig eller to gange daglig dosering (uge 0), havde de patienter som fik tabletformuleringen en højere virologisk responsrate end de patienter, der på et tidspunkt havde fået en flydende formulering. Disse forskelle blev set i hver undersøgt aldersgruppe. Forskellen i virologisk responsrate mellem tabletter og opløsning vedblev til uge 96 ved dosering én gang daglig.

**Andele af personer i én gang daglig *versus* to gange daglig randomisering til abacavir+lamivudine af ARROW med plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: Subgruppeanalyse efter formulering**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | To gange daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: n/N (%) | Én gang daglig Plasma hiv-1 RNA < 80 kopier/ml: n/N (%) |
| Uge 0 (efter 36 ugers behandling) |  |  |
| Hvilket som helst regime med opløsninger | 14/26 (54) | 15/30 (50) |
| Alle regimer baseret på tabletter | 236/305 (77) | 222/305 (73) |
| Uge 96 |  |  |
| Hvilket som helst regime med opløsninger til hver tid | 13/26 (50) | 17/30 (57) |
| Regimer baseret kun på tabletter | 221/300 (74) | 213/301 (71) |

Analyser af genotyperesistens blev udført på prøver med plasma hiv-1 RNA > 1.000 kopier/ml. Flere tilfælde af resistens blev set blandt patienter, der havde fået lamivudin opløsning, i kombination med andre antiretrovirale opløsninger sammenlignet med dem, der fik tilsvarende doser af tabletformulering. Dette er konsistent med de lavere virologisk responsrater set hos disse patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, og den orale biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter oral indgift er gennemsnitstiden (tmax) for at opnå maksimal serumkoncentration (Cmax) omkring en time. Baseret på data, der er udledt fra et studie af raske frivillige ved en terapeutisk dosis på 150 mg 2 gange dagligt, er middelværdien af (CV) Cmax og Cmin i plasma af lamivudin ved steady state henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Det gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er 4,7 µg·time/ml (18 %). Ved en terapeutisk dosis på 300 mg én gang dagligt er de gennemsnitlige værdier af (CV) Cmax, Cmin og 24 timers AUC ved steady state henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg·time/ml (21 %).

150 mg-tabletten er bioækvivalent og dosisproportionel med 300 mg-tabletten med hensyn til AUC∞, Cmax og tmax. Administration af lamivudin tabletter er bioækvivalent til lamivudin oral opløsning med hensyn til AUC∞ og Cmax hos voksne. Der er observeret absorptionsforskelle mellem voksne og børn (se Særlige populationer).

Tages lamivudin sammen med mad, resulterer det i forsinket tmax og lavere Cmax (nedsat med 47 %). Mængden af absorberet lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC).

Administration af knuste tabletter sammen med en lille mængde halvflydende føde eller væske forventes ikke at have indflydelse på den farmaceutiske kvalitet af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Denne konklusion er baseret på fysiokemiske og farmakokinetiske data, der er baseret på en formodning om, at patienten knuser og opblander hele tabletten og indtager den straks.

Samtidig administration af zidovudin resulterer i en stigning på 13 % i eksponeringen for zidovudin og i en stigning på 28 % i den maksimale plasmakoncentration. Dette vurderes at være uden klinisk betydning for patientsikkerheden, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationiske transportsystem.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral indgift var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken og plasma ca. 0,12. Det reelle omfang af penetrationen og sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Biotransformation

Plasma lamivudin halveringstiden efter oral administration er 18 til 19 timer og den aktive del, intracellulær lamivudintriphosphat, har en forlænget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer). Hos 60 raske voksne frivillige er lamivudin 300 mg én gang daglig påvist at være farmakokinetisk ækvivalent ved steady state med lamivudin 150 mg 2 gange dagligt med hensyn til intracellulær AUC24 og Cmax af triphosphat.

Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes af nyreinsufficiens. Anbefalet dosis til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut er anført under doseringsafsnittet (se pkt. 4.2).

En interaktion med trimethoprim, der er en af bestanddelene i co-trimoxazol, medfører en stigning på 40 % i eksponeringen for lamivudin ved terapeutiske doser. Dette kræver ikke justering af dosis, medmindre patienten også lider af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.2). Administration af co-trimoxazol sammen med lamivudin til patienter med nedsat nyrefunktion bør vurderes omhyggeligt.

Særlige populationer

*Børn:* Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Hos børn gav administration af tabletter samtidigt med andre antiretrovirale tabletter højere lamivudin-plasma-AUC∞ og Cmax end oral opløsning givet samtidigt med andre antiretrovirale orale opløsninger. Børn, som får lamivudin oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår lamivudin-plasmaniveauer indenfor det interval, der er observeret hos voksne. Børn, som får lamivudintabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere lamivudin-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tabletformuleringen, som også har højere biotilgængelighed (se sektion 4.2). Pædiatriske farmakokinetiske studier med både oral opløsning og tabletter har vist, at dosering én gang daglig giver ækvivalent AUC0-24 sammenlignet med dosering af den samme totale daglige dosis 2 gange daglig.

Der er begrænsede farmakokinetiske data fra patienter under 3 måneder. Hos nyfødte, der var en uge gamle, var den orale clearance af lamivudin reduceret sammenlignet med pædiatriske patienter. Det skyldes sandsynligvis den umodne nyrefunktion og varierende absorption. For at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn er en passende dosis til spædbørn derfor på 4 mg/kg/dag. Vurderinger af den glomerulære filtration tyder på, at en passende dosis til børn på 6 uger og derover kunne være 8 mg/kg/dag for at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn.

Farmakokinetiske data er udledt fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK-sub-studiet), der inkluderede børn under 12 år. Resultaterne vises i nedenstående tabel:

**Oversigt over steady-state plasmalamivudin AUC (0-24) (μg.t/ml) og statistiske sammenligninger for administration én og to gange dagligt på tværs af studier**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Aldersgruppe** | **Lamivudin**  **8 mg/kg dosering én gang dagligt**  **Geometrisk middelværdi**  **(95 % Cl)** | **Lamivudin**  **4 mg/kg dosering to gange dagligt**  **Geometrisk middelværdi**  **(95 % Cl)** | **En gang vs. to gange dagligt**  **Sammenligning**  **GLS gns. forhold**  **(90 % Cl)** |
| ARROW PK-sub-studie Del 1 | 3 til 12 år (N=35) | 13,0  (11,4, 14,9) | 12,0  (10,7, 13,4) | 1,09  (0,979, 1,20) |
| PENTA 13 | 2 til 12 år (N=19) | 9,80  (8,64, 11,1) | 8,88  (7,67, 10,3) | 1,12  (1,03, 1,21) |
| PENTA 15 | 3 til 36 måneder (N=17). | 8,66  (7,46, 10,1) | 9,48  (7,89, 11,40) | 0,91  (0,79, 1,06) |

I PENTA 15-studiet er den geometriske middelværdi for plasmalamivudin AUC(0-24) (95 % CI) for de fire patienter under 12 måneder, som skifter fra et regimen på to gange dagligt til én gang dagligt (se pkt. 5.1), 10,31 (6,26, 17,0) μg.t/ml ved doseringen én gang dagligt og 9,24 (4,66, 18,3) μg.t/ml ved doseringen to gange dagligt.

*Graviditet:* Efter oral administration svarede farmakokinetikken af lamivudin sent i graviditeten til farmakokinetikken hos ikke-gravide kvinder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Administration af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen større organtoksicitet. Ved de højeste doser sås mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Af klinisk relevans sås reduktion i antallet af røde blodlegemer og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagent i bakteriestudier, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muselymfomcelletesten. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 40-50 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke kunne bekræftes *in vivo*, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Et transplacentalt genotoksicitetsstudie udført hos aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* blev udsat for kombinationsbehandlingen, opretholdte et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple føtale organer, og de udviste også tegn på øget telomerforkortning i forhold til dem, der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Resultaterne af langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale med relevans for mennesker.

Et fertilitetsstudie hos rotter har vist, at lamivudin ikke havde nogen virkning på hanners eller hunners fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Isomalt (E953)

Crospovidon type A

Magnesiumstearat (E572)

Overtræk

Hypromellose 3cp (E464)

Hypromellose 6cp (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Anvendes senest 3 måneder efter åbning af beholderen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er pakket i Alu/OPA/Alu/PVC blistere, som er indsat i en æske, eller i HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen.

Blister: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 og 120 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder: 30, 60, 90 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50896

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. august 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. november 2024