

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamivudin Mylan 150 mg Filmtabletten

Lamivudin Mylan 300 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Lamivudin Mylan 150 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin.

*Lamivudin Mylan 300 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält 300 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Lamivudin Mylan 150 mg Filmtabletten:*

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „M105“ auf der einen Seite und einer funktionellen Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Lamivudin Mylan 300 mg Filmtabletten:*

Weiß bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „M300“ auf der einen Seite und einer glatten Oberfläche auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lamivudin Mylan 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.

#### Dosierung

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

Die empfohlene Dosis für Lamivudin Mylan 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.

*Lamivudin 150 mg Filmtabletten:*

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

Für Lamivudin Mylan Filmtabletten wird eine Dosierung nach Gewichtsbereichen empfohlen.

*Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  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 kg 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.

*Lamivudin Mylan 300 mg Filmtabletten:*

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

*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 Lamivudin Mylan 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) fort-

fahren. 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 Patientengruppen:

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.

Eingeschränkte 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 Lamivudin 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<br>oder<br>150 mg                                                                     | 300 mg einmal täglich<br>oder<br>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. Lamivudin 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, die mindestens 3 Monate alt sind und weniger als 25 kg wiegen:*

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Erste Dosis                 | Erhaltungsdosis                                            |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| > 50                         | 10 mg/kg<br>oder<br>5 mg/kg | 10 mg/kg einmal täglich<br>oder<br>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                                   |

Eingeschränkte 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lamivudin Mylan kann sowohl zu den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.

Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden.

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).

Für Kinder im Alter von über 3 Monaten und einem Gewicht von weniger als 14 kg oder für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, steht Lamivudin als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Alternativ können die Tabletten für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, 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).

### 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

Lamivudin wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.

##### *Eingeschränkte 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 Lamivudin Mylan 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 Lamivudin Mylan 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 eine 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-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

##### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (*häufig als PCP bezeichnet*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. 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 des entsprechenden Arzneimittels 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 Lamivudin Mylan 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 des entsprechenden Arzneimittels).

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 Lamivudin 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 Lamivudin Mylan 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 Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### *Arzneimittelwechselwirkungen*

Lamivudin Mylan 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).

#### **Lamivudin Mylan enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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 Co-trimoxazol 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. Nukleosidanaloge (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 Lamivudin nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, eingenommen werden. Außerdem soll Lamivudin Mylan 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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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

Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel zur Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft anzu-

wenden und somit das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene zu verringern, 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 erhöhte Rate an Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Sofern klinisch indiziert, kann Lamivudin Mylan während der Schwangerschaft angewendet werden. Auf Grundlage der genannten Daten ist eine erhöhte Rate an 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 Nukleotid-Analoga 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 Nukleosid-Analoga 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**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Lamivudin 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) oder 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, ALT)

Selten: Hepatitis

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Hautausschlag, Alopezie

Selten: Angioödem

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden

Selten: Rhabdomyolyse

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

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

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. 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*

1206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in Tierstudien zur akuten Toxizität zu keiner Organtoxizität. Bezüglich der Folgen von akuter Überdosierung beim Menschen gibt es nur begrenzte Daten. Über Todesfälle wurde nicht berichtet und die Patienten erholten sich. Es konnten keine spezifischen Anzeichen oder Symptome in der Folge einer solchen Überdosierung festgestellt werden.

#### Behandlung

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: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase,

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-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (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 4-fache 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 die Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels). 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 Lamivudin 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. 1206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß der 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 unten 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<br>N (%) | Einmal täglich<br>N (%) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Woche 0 (Nach <math>\geq 36</math> Wochen in Behandlung)</b> |                          |                         |
| HIV-1-RNA im Plasma<br><80 Kopien/ml                            | 250/331 (76)             | 237/335 (71)            |

|                                                        |                                               |              |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|
| Risiko-Differenz<br>(einmal versus zweimal<br>täglich) | -4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16 |              |
| Woche 48                                               |                                               |              |
| HIV-1-RNA im Plasma<br><80 Kopien/ml                   | 242/331 (73)                                  | 236/330 (72) |
| Risiko-Differenz<br>(einmal versus zweimal<br>täglich) | -1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65  |              |
| Woche 96                                               |                                               |              |
| HIV-1-RNA im Plasma<br><80 Kopien/ml                   | 234/326 (72)                                  | 230/331 (69) |
| Risiko-Differenz<br>(einmal versus zweimal<br>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, <1000 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 Analyseverfahren.

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<br>im Plasma <80 Kopien/ml: n/<br>N (%) | Einmal täglich HIV-1-RNA im<br>Plasma <80 Kopien/ml: n/N<br>(%) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Woche 0 (nach 36 Wochen Behandlung)                                 |                                                                   |                                                                 |
| Behandlungsregime mit einer Lösung zu einem beliebigen<br>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<br>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 >1000 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<sub>24h</sub>-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  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  bioäquivalent mit und dosisproportional zu den 300 mg Tabletten.

Bei Erwachsenen ist die Anwendung von Lamivudin Tabletten bezüglich  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  bioäquivalent zur Anwendung einer Lamivudin Lösung zum Einnehmen.

Zwischen Erwachsenen und Kindern wurden Resorptionsunterschiede beobachtet (siehe Besondere Patientengruppen).

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 auch 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 beobachtete Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden. 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 Hauptplasmaalbumin (< 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 CSF/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*

Der aktive Metabolit, das intrazelluläre Lamivudintriphosphat, hat eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit (16 bis 19 Stunden) im Vergleich zur Plasmahalbwertszeit von Lamivudin (5 bis 7 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 Co-trimoxazol, 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 Co-trimoxazol und Lamivudin sorgfältig abgewogen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder*

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 retroviralen Tabletten gegeben wurden, zu höheren Lamivudin-Plasmawerten für  $AUC_{0-24}$  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. Daher ist für Neugeborene 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<sub>(0-24)</sub> (µg·h/ml) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der einmal und zweimal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien**

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

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Lamivudin-AUC<sub>(0-24)</sub> (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 von Lamivudin 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

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen (HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss): 30, 60 Filmtabletten

Packungsgrößen (PVC/PVdC-Al-Blisterverpackung zur Abgabe von Einzeldosen): 30 und 60 Filmtabletten

Packungsgrößen (PVC/PVdC-Al-Blisterverpackungen): 30, 60, 90 und 120 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatis Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatis Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

83583.00.00  
83584.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.07.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig