

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

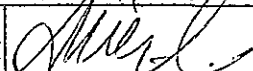
1. Търговско име на лекарствения продукт

Epivir™ перорален разтвор

Приложение към

разрешение за употреба № 17364/05.10.06

703/19.09.06



2. Количествен и качествен състав

Всеки ml перорален разтвор съдържа 10 mg lamivudine.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Перорален разтвор.

Прозрачен безцветен до бледожълт разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Epivir е показан за лечение на инфектирани с Human Immunodeficiency Virus (HIV) възрастни и деца, като част от комбинирана антиретровирусна терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст: Препоръчителната доза на Epivir е 300 mg дневно. Тя може да се приема или по 150 mg (15 ml) два пъти дневно, или 300 mg (30 ml) веднъж дневно (виж раздел 4.4).

Пациенти, при които се преминава към режим с един прием дневно трябва да приемат 150 mg (15 ml) два пъти дневно и да преминат на следващата сутрин към прием на 300 mg (30 ml) веднъж дневно. Ако се предпочита един прием дневно вечер, трябва да се приемат 150 mg (15 ml) Epivir само първата сутрин, последвани от 300 mg (30 ml) вечерта. Ако се вземе решение пациентът да се върне към режим с прием два пъти дневно, той трябва да завърши определеното лечение за деня и да започне прием на 150 mg (15 ml) два пъти дневно от сутринта на следващия ден.

Деца:

на възраст от 3 месеца до 12 години: Препоръчителната доза е 4 mg/kg в два приема до максимална дневна доза 300 mg.

на възраст под 3 месеца: Липсата на достатъчно данни не позволява да се препоръча подходяща доза (виж раздел 5.2).

Epivir се предлага и под формата на таблетки.

Epivir може да се приема с или без храна.

Бъбречно увреждане: Плазменото ниво на lamivudine е повишено при пациенти с умерено-тежко бъбречно увреждане, поради намаления клирънс. В тази връзка се налага корекция на дозировката (виж таблиците).



Препоръки за дозиране - Възрастни и деца над 12 години:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) два пъти дневно
от 30 до < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) веднъж дневно
от 15 до < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) веднъж дневно
от 5 до < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) веднъж дневно
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) веднъж дневно

Няма данни за приложението на lamivudine при деца с бъбречно увреждане. На базата на допускане, че клирънсите на креатинина и lamivudine при децата са аналогични на тези при възрастните, се препоръчва дозата при деца с бъбречно увреждане да бъде редуцирана в зависимост от креатининовия клирънс в същите пропорции, както при възрастните.

Препоръки за дозиране - Деца от 3 месеца до 12 години:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg два пъти дневно
от 30 до < 50	4 mg/kg	4 mg/kg веднъж дневно
от 15 до < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg веднъж дневно
от 5 до < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg веднъж дневно
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg веднъж дневно

Чернодробно увреждане:

Данните от пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на lamivudine не се влияе значимо от нарушената функция на черния дроб, следователно не е необходимо коригиране на дозата, освен ако чернодробната недостатъчност не се съпътства и от бъбречно увреждане.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към lamivudine или към някоя от помощните съставки на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

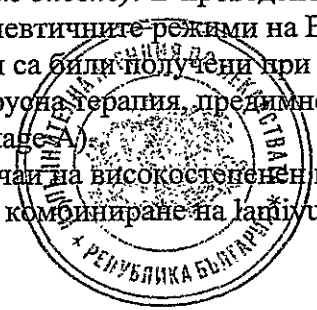
Не се препоръчва употребата на EpiVir като монотерапия.

Бъбречно увреждане: При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, крайният плазмен полуживот на lamivudine е удължен в резултат от намаления клирънс. По тази причина се препоръчва промяна в дозата (виж раздел 4.2).

Пациентите със захарен диабет трябва да бъдат уведомени, че всяка доза (150 mg = 15 ml) съдържа 3g захароза.

Дозировка с прием веднъж дневно (300 mg веднъж дневно): В проведено клинично изпитване е установено, че няма разлика между терапевтичните режими на EpiVir, приеман веднъж или два пъти дневно. Тези резултати са били получени при пациенти, които преди това не са били лекувани с антиретровирусна терапия, предимно асимптоматични HIV инфектирани пациенти (CDC stage A).

Тройна нуклеозидна терапия: съобщавани са случаи на високостепенен вирусен неуспех и поява на резистентност в ранната фаза при комбиниране на lamivudine с



tenofovir disoproxil fumarate и abacavir, както и с tenofovir disoproxil fumarate и didanosine в режим на дозиране един път дневно.

Опортюнистични инфекции: Пациенти, приемащи Епивир или някаква друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията и поради това трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Предаване на HIV: Пациентите трябва да са уведомени относно липсата на доказателства, че съвременното антиретровирусно лечение, включително Епивир, предпазва от предаване на HIV на други лица при полов контакт или по кръвен път. Подходящи предпазни мерки трябва да продължат да бъдат прилагани.

Панкреатит: Рядко са били наблюдавани случаи на панкреатит. Не е ясно, обаче, дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното заболяване. Лечението с Епивир трябва да се преустанови незабавно, ако се появят клинични симптоми или отклонения в лабораторните показатели, подсказващи панкреатит.

Лактатна ацидоза: При пациенти, лекувани с нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

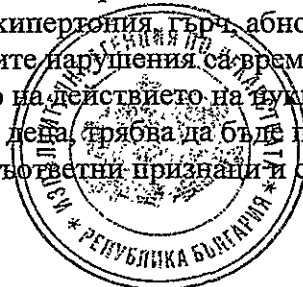
Лактатацидозата обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/ лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин могат да представляват група със специфичен риск.

Необходимо е да се проследява внимателно състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

Митохондриална дисфункция: В изследвания in vitro и in vivo е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози in utero и/или постнатално. Основните нежелани реакции, за които се съобщава са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са временни. Съобщавани са и някои къснопоявяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, абнормално поведение). Засега не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено in utero на действието на нуклеозидни или нуклеотидните аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания. В случай на съответни признаци и симптоми,



трябва да бъде направено цялостно проучване за възможна митохондриална дисфункция. Тези заключения не променят настоящите национални препоръки за използване на противоретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

Липодистрофия: Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици на това явление. Не е напълно установен и механизмът, по който се появява. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като по-възрастни пациенти, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на противоретровирусното лечение и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (виж раздел 4.8).

Синдром на имунната реактивация (Immune Reactivation Syndrome): В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или утежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение.

Чернодробно заболяване: В случаите, при които lamivudine се прилага едновременно за лечение на HIV и HBV инфекции, допълнителна информация за употребата на lamivudine в лечението на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск за тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай, че се прилага едновременно противовирусно лечение на хепатит В и С, моля потърсете също съответна информация за лекарствените продукти, които се използват.

Ако приемът на Epriver при пациенти, ко-инфектирани с HBV, се преустанови се препоръчва периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за HBV репликация, тъй като преустановяването на приема на lamivudine може да доведе до екзацербация на хепатита (виж кратката характеристика на Zeffix).

При пациентите с вече съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Вероятността за метаболитни взаимодействия е ниска поради ограничения метаболизъм и слабо свързване с плазмените протеини, както и поради почти пълния бърбечен клирънс.



Леко увеличение на C_{max} (28 %) на zidovudine е било наблюдавано при едновременно прилагане на lamivudine, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Zidovudine не оказва влияние върху фармакокинетиката на lamivudine (виж раздел 5.2).

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активната бъбречна секреция чрез системата на транспорт на органични катиони, напр. trimethoprim. Други лекарства (напр. ranitidine, cimetidine) се елиминират само частично по този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с lamivudine. Нуклеозидните аналози (напр. didanosine и zalcitabine) като zidovudine не се елиминират по този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с lamivudine.

Прилагането trimethoprim / sulfamethoxazole 160mg/800mg води до 40 % повишаване на експозицията на lamivudine, дължащо се на trimethoprim; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Не се налага коригиране на дозата на lamivudine, освен при пациенти с бъбречно увреждане (виж раздел 4.2). Lamivudine не повлиява фармакокинетиката на trimethoprim и sulfamethoxazole. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Едновременното прилагане на Efavir с високи дози co-trimoxazole за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* и токсоплазмоза трябва да се избягва.

СУРЗА не участва в метаболизма на lamivudine, което прави малко вероятни взаимодействията с лекарства, метаболизиращи от тази система, напр. протеазни инхибитори (PIs).

Едновременната употреба на Efavir с ganciclovir или foscarnet, приложени интравенозно, не се препоръчва до получаване на повече информация.

Lamivudine може да инхибира вътреклетъчното инхибиране на zalcitabine при едновременно приложение на двата лекарствени продукта. Затова не се препоръчва приложение на Efavir в комбинация със zalcitabine.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Безопасността на lamivudine за бременността при човека не е установена. Репродуктивните изследвания при опитни животни не са показали данни за тератогенност и ефект върху мъжкия или женския фертилитет. Lamivudine индуцира ранна ембрионална смъртност при въвеждането му на бременни зайци при нива на експозиция, сравними с тези, достигнати при човека. В резултат на пасивното преминаване на lamivudine през плацентата, стойностите на концентрацията на lamivudine в серума на новороденото при раждането са съпоставими с тези в серума на майката и в проба, взета от пъпната връв.

Въпреки че, репродуктивните изследвания върху опитни животни не винаги могат да предскажат ефекта върху човек, прилагането по време на първите три месеца от бременността не се препоръчва.

Кърмене: След перорално приложение lamivudine е бил екскретиран в кърмата в концентрации подобни на тези, установени в серума. Тъй като lamivudine, както и вирусът преминават в кърмата, препоръчва се майки, приемащи Efavir, да не кърмят децата си. Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за ефектите на lamivudine върху способността за шофиране или работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на лечение на HIV-заболяване с Eprivir. За много от тях не е ясно дали са свързани с Eprivir, с други лекарства, приемани едновременно или се дължат на основното заболяване.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютна честота. Честотите се определят като много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), не чести (> 1/1 000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1 000) и много редки (< 1/10 000).

Кръвна и лимфна система

Не чести: неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

Много редки: изолирана аплазия на червените кръвни клетки.

Нервна система

Чести: главоболие, безсъние

Много редки: периферна невропатия или парестезия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица, симптоми от страна на носа.

Храносмилателна система:

Чести: гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария.

Редки: покачавне стойностите на серумната амилаза. Съобщавани са случаи на панкреатит.

Жлъчно-чернодробни нарушения

Не чести: покачване стойностите на чернодробните ензими (AST, ALT)

Редки: хепатит.

Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, алоpecia.

Опорно-двигателна система

Чести: артралгия, мускулни смущения

Редки: рабдомиолиза.

Общи нарушения:

Чести: умора, неразположение, треска.

При приложение на нуклеозидни аналози се описват случаи на лактатна ацидоза (в някои случаи с фатален изход), които се придружават обикновено от значителна хепатомегалия и чернодробна стеатоза (виж раздел 4.4).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (биволска гърбица).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).



4.9. Предозиране

Прилагането на lamivudine в много високи дози при остри опити с животни не е довело до органна токсичност. Има ограничени сведения за последиците от остро предозиране при човека. Не е наблюдаван летален изход и пациентите са се възстановявали. След такова предозиране не са установени специфични признаци или симптоми.

В случай на предозиране състоянието на пациента трябва да се проследява и според нуждата да се прилага стандартното поддържащо лечение. Тъй като lamivudine може да се отстрани чрез диализа, при лечение на предозирането може да се използва непрекъснатата хемодиализа, въпреки че това не е проучвано.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог, АТС код: J05A F05.

Lamivudine е нуклеозиден аналог, активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV). Lamivudine се метаболизира вътреклетъчно до lamivudine 5'-triphosphate, като основният му механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на HIV. Трифосфатът притежава селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Той е активен и срещу резистентни на zidovudine клинични изолати на HIV. Lamivudine в комбинация със zidovudine проявява синергично анти-HIV действие срещу клинични изолати в клетъчна култура.

HIV-1 резистентността към lamivudine е свързана с развитието на M184V аминокиселинна промяна в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза. Този вариант се появява както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща lamivudine. M184V мутантите проявяват значително намалена чувствителност към lamivudine и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на zidovudine вирусни изолати могат да станат чувствителни към zidovudine, когато едновременно придобиват резистентност към lamivudine. Не е установено клиничното значение на тези данни.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена в групата на антиретровирусните лекарства, инхибитори на обратната транскриптаза. Zidovudine и stavudine запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1. Abacavir запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към didanosine и zalcitabine. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

In vitro lamivudine показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцито-макрофагеални клетъчни линии и към редица родоначални клетки в костния мозък.



Клиничен опит:

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията lamivudine със zidovudine намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от клиничните изпитвания показват че lamivudine в комбинация със zidovudine значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

Резултати от клинични изпитвания показват, че комбинацията на lamivudine със zidovudine забавя появата на изолати, резистентни към zidovudine, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти.

Lamivudine е широко използван като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни агенти от същия клас (нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза - NRTIs) или от различни класове (протеазни инхибитори - PIs, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Установена е ефективност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. lamivudine, при пациенти които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V мутанти на HIV.

Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към lamivudine и клиничният отговор към терапия, включваща lamivudine, продължава да бъде проучвана.

Установена е ефикасност на терапия с lamivudine в доза 100 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с хронична HBV инфекция (за подробни данни от клиничните изпитвания, виж лекарствената информация на Zeffix). За лечението на HIV инфекцията, обаче, е установено, че само дневна доза от 300mg lamivudine (в комбинация с други антиретровирусни агенти) е ефикасна.

Lamivudine не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с HBV.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Lamivudine се резорбира добре в червата и бионаличността на перорално приложения lamivudine при възрастни обикновено е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. Базирайки се на данни, получени от клинично изпитване върху здрави доброволци, при терапевтична доза от 150 mg два пъти дневно, стойностите на средното равновесно (CV) C_{max} и C_{min} на lamivudine в плазмата са съответно 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) и 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %). Средната стойност (CV) на AUC при дозиращ интервал от 12 часа е 4,7 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (18 %). При терапевтична доза от 300 mg веднъж дневно стойностите на средното равновесно (CV) C_{max} , C_{min} и 24-часовата AUC са съответно 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) и 8,9 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (21 %).

Едновременното прилагане на lamivudine с храна води до намаляване на t_{max} и снижаване на C_{max} (понижение с 47 %). Бионаличността на lamivudine, обаче (базирана на AUC) не се повлиява.

Едновременната употреба на zidovudine води до увеличение на експозицията на zidovudine с 13 % и повишение на максималните плазмени нива с 28 %. Счита се, че това не е от значение за безопасността на пациента и поради това не е необходимо коригиране на дозата.

Разпределение: При изследвания след интравенозно приложение средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаван е среден плазмен полуживот от 5 до 7 часа.



Средният системен клирънс на lamivudine е приблизително 0,32 l/kg/h, с преобладаващо отделяне през бъбреците (>70 %) чрез системата на транспорт на органични катиони.

Lamivudine показва линейна фармакокинетика при дозови граници, надхвърлящи терапевтичните, както и ограничено свързване с албумина - главния плазмен протеин (<16 % - 36 % със серумния албумин при изследвания *in vitro*).

Има ограничени данни за проникване на lamivudine в централната нервна система и за достигането му до цереброспиналната течност. Средното отношение на концентрациите на lamivudine цереброспинална течност/серум 2-4 часа след перорално приложение е приблизително 0,12. Действителната степен на проникване, както и връзката с клиничната ефективност, са неизвестни.

Метаболизъм: Активният метаболит, вътреклетъчният lamivudine triphosphate, притежава удължен терминален полуживот в клетката (16-19 часа) в сравнение с плазмения полуживот на lamivudine (5-7 часа). При 60 здрави възрастни доброволци е установено, че EpiVir 300 mg, приет веднъж дневно е фармакокинетично еквивалентен в равновесно състояние с EpiVir 150 mg, приет два пъти дневно по отношение на AUC₂₄ и C_{max} на вътреклетъчния трифосфат.

Lamivudine се отделя предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска поради слабата степен на метаболизиране в черния дроб (5-10 %) и на свързване с плазмените протеини.

Елиминиране: Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че отделянето на lamivudine се повлиява от нарушената бъбречна функция. Препоръчителната схема на дозиране при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min е показана в раздела Дозиране (виж раздел 4.2).

Взаимодействието с trimethoprim, съставна част на co-trimoxazole, води до увеличение с 40 % на експозицията на lamivudine в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (виж раздели 4.5 и 4.2). Прилагането на co-trimoxazole с lamivudine при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

Фармакокинетика при деца: В общи линии фармакокинетиката на lamivudine при деца е подобна на тази при възрастни. Абсолютната бионаличност обаче (около 55-65 %) е по-ниска при пациенти под 12 години. Освен това стойностите на клирънса на lamivudine при по-малки пациенти са по-големи и намаляват с възрастта, доближавайки се до тези при възрастни около 12-та година. Тези различия обуславят препоръчителната доза от 8 mg/kg/24h за деца от 3 месеца до 12 години, която води до подобни експозиции при деца и възрастни (средна AUC около 5000 ng.h/ml).

Фармакокинетичните данни за lamivudine при деца на възраст под 3 месеца са ограничени. При новородени на възраст 1 седмица се установява намален перорален клирънс на lamivudine в сравнение с деца и вероятно се дължи на незрелост на бъбречната функция или на вариабилна резорбция. Ето защо, за да се постигне експозиция, подобна на тази при възрастни и деца, препоръчителната доза за новородени е 4 mg/kg/24h. Оценката на гломерулната филтрация показва, че за постигане на еднаква експозиция при възрастни и деца, препоръчителната доза за деца над 6 седмици може да бъде 8 mg/kg/24h.

Фармакокинетика при бременни: При перорално приложение фармакокинетиката на lamivudine в периода на късна бременност е подобна на тази при пациентки, които не са бременни.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Прилагането на lamivudine във високи дози върху опитни животни по време на токсикологичните изследвания не е било свързано със значителна органна токсичност. При най-високите дозови нива са наблюдавани незначителни ефекти върху показателите на чернодробната и бъбречната функция, понякога заедно с намаление на теглото на черния дроб. Отбелязаните клинично значими ефекти са намаление на червените кръвни клетки и неутропения.

Lamivudine няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но, както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Lamivudine не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 30-40 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на lamivudine *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, стигнало се е до заключението, че lamivudine не би трябвало да представлява риск от генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

Проведено е изпитване за трансплацентарна генотоксичност при маймуни, сравняващо приложението на zidovudine като монотерапия и комбинацията zidovudine и lamivudine при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Резултатите от изпитването показват, че зародишите, експонирани на комбинацията *in utero*, са с по-висока степен на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК в множество органи на плода, както и с по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение със зародишите, експонирани на монотерапия със zidovudine. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

В продължителните проучвания на канцерогенността при плъхове и мишки lamivudine не е показал канцерогенен потенциал, който да може да се отнесе спрямо човека.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Помощно вещество	Количество в 1 ml разтвор	
Sucrose 20 % (3 g/15 ml)	200.00 mg	
Methyl parahydroxybenzoate(E218)	1.50 mg	
Propyl parahydroxybenzoate (E216)	0.18 mg	
Citric acid Anhydrous	1.00 mg	
Propylene glycol	20.00 mg	
Sodium citrate	11.00 mg	
Artificial strawberry flavour	0.80 mg	
Artificial banana flavour	0.60 mg	
Purified water	to 1.0 ml	

6.2. Несъвместимости

Няма описани

6.3. Срок на годност

2 години

Да се изхвърли един месец след първото отваряне.



6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

При температура под 25 °С.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия с бял флакон от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащ 240 ml lamivudine (10 mg/ml), с капачка, предотвратяваща отварянето от деца. Всяка опаковката съдържа полипропиленова орална дозираща спринцовка с полиетиленов адаптор.

6.6. Препоръки при употреба

Оралната дозираща спринцовка е предназначена за прецизно измерване на предписаната доза. Инструкции за използването ѝ са включени в листовката за пациента.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford Road
Greenford, Middlesex,
UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9700082 от 29.11.2002 г.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В България – 17.03.1997 г.
Страните от Европейския Съюз EU/1/96/015/002 - август 1996 г.;

10. Дата на (частична) актуализация на текста

юни 2006 г.

