Lamivudin Teva Pharma B.V. 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 300 mg Lamivudin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Graue, diamantförmige, bikonvexe Filmtablette von ca. 18,0 mm Länge und 8,0 mm Breite – mit der Prägung "L 300" auf der einen Seite und glatter anderer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lamivudin Teva Pharma B.V. 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.
Lamivudin Teva Pharma B.V. kann sowohl mit den Mahlzeiten als auch unabhängig davon eingenommen werden.
Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden. Alternativ können die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).
Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre): Die empfohlene Dosis für Lamivudin Teva Pharma B.V. beträgt 300 mg pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Gabe von 150 mg oder als einmal tägliche Gabe von 300 mg verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die 300 mg Tablette ist nur für die einmal tägliche Dosierung geeignet.
Patienten, deren Dosierung von zweimal täglich auf einmal täglich umgestellt wird, sollten am Tag vor der Umstellung zweimal täglich 150 mg einnehmen und am nächsten Morgen auf die Einnahme von 300 mg einmal täglich umstellen. Wenn die abendliche einmal tägliche Einnahme bevorzugt wird, sollten am Tag der Umstellung morgens 150 mg Lamivudin Teva Pharma B.V. und abends 300 mg eingenommen werden. Wenn von der einmal täglichen Dosierung wieder zurück auf die zweimal tägliche Dosierung umgestellt werden soll, sollten die Patienten die einmal tägliche Dosierung an einem Tag abschließen und am nächsten Morgen mit 150 mg zweimal täglich beginnen.
Kinder (unter 12 Jahren):
3 Monate bis 12 Jahre: Die empfohlene Dosis ist 4 mg/kg zweimal täglich bis zu einem Maximum von 300 mg täglich.
Unter 3 Monaten: Die vorliegenden begrenzten Daten reichen nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).
Ältere Patienten: Spezifische Daten liegen derzeit nicht vor. Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z.B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe jedoch besondere Vorsicht geboten.
Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die Lamivudin-Konzentrationen sind bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht. Daher sollte die Dosierung entsprechend angepasst werden.
Dosierungsempfehlung für Erwachsene und Jugendliche mit einem Gewicht von mindestens 30 kg:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	*Erste Dosis*	*Erhaltungsdosis*
≥ 50	150 mg	150 mg zweimal täglich
30 bis < 50	150 mg	150 mg einmal täglich

Für Kinder, die über 3 Monaten alt sind und weniger als 14 kg wiegen, oder für Patienten, die nicht schlucken können, steht eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.
Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Daten von Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht notwendig, außer bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Richtlinien getroffen werden.

Lamivudin Teva Pharma B.V. wird nicht zur Anwendung in der Monotherapie empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mäßiger bis starker Niereninsuffizienz ist die terminale Plasmahalbwertszeit von Lamivudin aufgrund der verringerten Clearance erhöht. Daher sollte die Dosierung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Dreifache Nukleosidtherapie: Es wurde über eine hohe Rate an virologischem Versagen und über die frühzeitige Entwicklung von Resistenzen berichtet, wenn Lamivudin mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Abacavir, sowie mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Didanosin in einer einmal täglichen Therapie kombiniert wurden.
Opportunistische Infektionen: Patienten, die Lamivudin Teva Pharma B.V.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 Teva Pharma B.V. sollte sofort unterbrochen werden, wenn klinische Anzeichen, Symptome oder abnorme Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.
Laktatazidose: Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifische Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).
Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.
Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.
Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte beim Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden.
Vorsicht ist bei der Verabreichung von Nukleosidanaloga an jeden Patienten (vor allem an adipöse Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.
Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen engmaschig überwacht werden.
Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht 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.
Lipodystrophie: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-

Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
Lebererkrankungen: Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und HBV-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Lamivudin 100 mg 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 Teva Pharma B.V. bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Lamivudin 100 mg).
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).
***Osteonekrose*:** Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.
Lamivudin Teva Pharma B.V. soll nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln oder mit Emtricitabin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.
Die Wahrscheinlichkeit metabolischer Wechselwirkungen ist aufgrund der geringen Metabolisierung, der begrenzten Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen Nieren-Clearance gering.
Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg führt zu einer 40 %igen Erhöhung des Lamivudin-Plasmaspiegels aufgrund des Bestandteils Trimethoprim; der Bestandteil Sulfamethoxazol verursachte keine Wechselwirkungen. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Dosierungsanpassung von Lamivudin nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2).
Lamivudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Wenn die gleichzeitige Anwendung gerechtfertigt ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit hohen Dosen Co-trimoxazol zur Behandlung von Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.
Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sollte bedacht werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive Nierensekretion über das Transportsystem für organische Kationen ausgeschieden werden, wie z.B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z.B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin. Nukleosidanaloga (z.B. Didanosin) wie Zidovudin, werden nicht über diesen Mechanismus ausgeschieden, daher sind Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.
Wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin angewendet wurde, wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (Cmax) 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 Teva Pharma B.V. nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z.B. Emtricitabin, eingenommen werden. Außerdem soll Lamivudin Teva Pharma B.V. 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.
Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen wurde gezeigt, dass Lamivudin die Plazenta passiert.
Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1.000 Schwangerschaften nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf eine erhöhte Rate an Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Sofern klinisch indiziert, kann Lamivudin Teva Pharma B.V. 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 Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).
Stillzeit
Nach oraler Verabreichung geht Lamivudin in vergleichbaren Konzentrationen, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie.
Sehr selten: Erythroblastopenie.
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 Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden.
Selten: Rhabdomyolyse.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber.
Im Zusammenhang mit der Gabe von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).
Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) 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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in Tierstudien zur akuten Toxizität zu keiner Organtoxizität. 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.
Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden und, wenn erforderlich, die üblichen Maßnahmen ergriffen werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanalogon
ATC-Code: J05AF05
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.
Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäurensequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl in vitro als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen in vitro eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.
In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.
Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität

gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die In-vitro-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.
Lamivudin weist in vitro eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie eine Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf.

Klinische Erfahrung:

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.
Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.
Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV *in vitro* gegen Lamivudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.
Die Wirksamkeit von Lamivudin in Dosierungen von 100 mg einmal täglich zur Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion wurde ebenfalls gezeigt (weitere Einzelheiten zu klinischen Studien siehe Fachinformation zu Lamivudin Teva). 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).

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 AUC24h-Werte (Variationskoeffizient) im Steady-State 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) und 8,9 µg/ml (21%).
Die 150 mg Tablette ist hinsichtlich der AUC_{∞}, C_{max} und t_{max} bioäquivalent mit und dosisproportional zu den 300 mg Tabletten.
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 Hauptplasmaprotein Albumin (<16% bis 36% an Serumalbumin in In-vitro-

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

Biotransformation

Der aktive Metabolit, das intrazelluläre Lamivudintriphosphat, hat eine verlängerte Halbwertszeit in der Zelle (16 bis 19 Stunden) im Vergleich zur Halbwertszeit von Lamivudin im Plasma (5 bis 7 Stunden). In einer Studie mit 60 gesunden Probanden zeigte sich, dass Lamivudin 300 mg einmal täglich in Bezug auf die intrazelluläre AUC24 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.

Pharmakokinetik bei Kindern

Generell ist die Pharmakokinetik von Lamivudin bei Kindern ähnlich der bei Erwachsenen. Die absolute Bioverfügbarkeit (ca. 55 bis 65%) ist bei Kindern unter 12 Jahren jedoch reduziert. Zusätzlich sind die Werte der systemischen Clearance bei jüngeren Kindern erhöht, diese fallen bis zu einem Alter von ca. 12 Jahren auf die Werte von Erwachsenen ab. Aufgrund dieser Unterschiede beträgt die empfohlene Dosis von Lamivudin für Kinder (mindestens 3 Monate alt und mit einem Gewicht von weniger als 30 kg) 4 mg/kg zweimal täglich. Diese Dosis führt zu einer durchschnittlichen AUC_{0-12} im Bereich von ca. 3800 bis 5300 ng.h/ml). Jüngste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Exposition bei Kindern < 6 Jahren um ungefähr 30% im Vergleich zu anderen Altersgruppen reduziert sein kann. Weitere Daten zu diesem Punkt werden derzeit erwartet. Die derzeit verfügbaren Daten deuten nicht auf eine geringere Wirksamkeit von Lamivudin in dieser Altersgruppe hin.
Für Kinder 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 wird für Neugeborene eine Dosis von 4 mg/kg/Tag empfohlen, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen und Kindern zu erreichen. Nach Schätzung der glomerulären Filtration könnte die empfohlene 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.

Pharmakokinetik während der Schwangerschaft

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwer wiegenden 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)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Filmüberzug:
Hypromellose 3cP
Hypromellose 6cP
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen:
Weiße opaque PVC/PVdC-Aluminiumblisterpackungen
Packungsgrößen mit 20, 30, 60, 80, 90, 100 oder 500 Filmtabletten
Tablettenbehältnisse:
Weiße opaque HPDE Tablettenbehältnisse mit weiß-opaquem kindersicherem Schraubdeckel mit Induktionssiegel.
60 ml Behältnis mit 30 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/596/008-014, 016

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Dezember 2009 / 11. September 2014

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.