

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Erivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Erivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Erivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνης.

Erivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg λαμβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 150 mg περιέχει 0,378 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο των 300 mg περιέχει 0,756 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Erivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, σε σχήμα διαμαντιού διχοτομούμενα δισκία που φέρουν ανάγλυφα και στις δύο πλευρές την ένδειξη «GX CJ7».

Erivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Γκρι, σε σχήμα διαμαντιού δισκία που φέρουν ανάγλυφα στη μία πλευρά την ένδειξη «GX EJ7».

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Erivir ενδείκνυται ως μέρος των συνδυασμών αντιρετροϊκής θεραπείας, για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV) σε ενήλικες και παιδιά.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η αρχική χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Erivir μπορεί να χορηγείται πριν ή μετά το φαγητό.

Για να διασφαλισθεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης, το(α) δισκίο(α) πρέπει ιδανικά να καταπίνεται(ονται) χωρίς να θρυμματισθεί(ούν).

Το Eprīnir διατίθεται επίσης ως πόσιμο διάλυμα για παιδιά ηλικίας άνω των τριών μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 14 kg ή για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης και δισκίων λαμβουδίνης πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις δοσολογίας που είναι ειδικές για τη φαρμακοτεχνική μορφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Εναλλακτικά, για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, το(α) δισκίο(α) μπορεί(ούν) να θρυμματισθεί(ούν) και να προστεθεί(ούν) σε μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού, που πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη αμέσως (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ενήλικοι, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):

Η συνιστώμενη δόση του Eprīnir είναι 300 mg την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε 150 mg δύο φορές την ημέρα ή 300 mg μία φορά την ημέρα. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το δισκίο των 300 mg είναι κατάλληλο μόνο για το σχήμα άπαξ ημερησίως.

#### Παιδιά (βάρους μικρότερου των 25 kg):

Συνιστάται η δοσολογία με τα δισκία Eprīnir να γίνεται ανάλογα με το βάρος.

*Παιδιά βάρους  $\geq 20$  kg έως  $<25$  kg:* Η συνιστώμενη δόση είναι 225 mg την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε ως 75 mg (μισό δισκίο των 150 mg) το πρωί και 150 mg (ένα ολόκληρο δισκίο των 150 mg) το βράδυ, ή ως 225 mg (ενάμισι δισκίο των 150 mg) μία φορά την ημέρα.

*Παιδιά βάρους 14 έως  $<20$  kg:* Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε ως 75 mg (μισό δισκίο των 150 mg) δύο φορές την ημέρα, ή ως 150 mg (ένα ολόκληρο δισκίο των 150 mg) μία φορά την ημέρα.

*Παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω:* Δεδομένου ότι δεν μπορεί να επιτευχθεί με ακρίβεια η δοσολογία με το μη διχοτομούμενο δισκίο των 300 mg σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, συνιστάται να χρησιμοποιείται το διχοτομούμενο δισκίο Eprīnir των 150 mg και να ακολουθούνται οι αντίστοιχες συνιστώμενες δοσολογικές οδηγίες.

*Παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών:* Τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να προταθεί ειδική δοσολογία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως χορήγησης σε δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως χορήγησης, θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του σχήματος της δις ημερησίως χορήγησης και κατόπιν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου κάθε 24 ώρες. Κατά τη μετάβαση πίσω σε σχήμα δις ημερησίως χορήγησης, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της δις ημερησίως χορήγησης περίπου 24 ώρες μετά την τελευταία δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί:

*Ηλικιωμένοι:* Δεν διατίθενται ειδικά δεδομένα. Ωστόσο, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία μεταβολών όπως η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η μεταβολή των αιματολογικών παραμέτρων.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης αυξάνονται σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης κάθαρσης. Επομένως η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται χρησιμοποιώντας το πόσιμο διάλυμα Eprīnir για ασθενείς των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται κάτω από 30 ml/λεπτό (βλ. πίνακα).

Συνιστώμενες δοσολογίες – Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)	Πρώτη δόση	Δόση συντήρησης
≥50	300 mg ή 150 mg	300 mg μία φορά την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα
30 - <50	150 mg	150 mg μία φορά την ημέρα
<30 Επειδή απαιτούνται δόσεις μικρότερες των 150 mg, συνιστάται η χρήση του πόσιμου διαλύματος		
15 έως <30	150 mg	100 mg μία φορά την ημέρα
5 έως <15	150 mg	50 mg μία φορά την ημέρα
<5	50 mg	25 mg μία φορά την ημέρα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της λαμβουδίνης σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια. Βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι η κάθαρση κρεατινίνης και η κάθαρση της λαμβουδίνης συσχετίζονται με παρόμοιο τρόπο στα παιδιά και στους ενήλικες, συνιστάται η δοσολογία στα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια να μειώνεται σύμφωνα με τις τιμές της κάθαρσης κρεατινίνης τους, κατά την ίδια αναλογία με εκείνη για τους ενήλικες. Το πόσιμο διάλυμα Eprinivir 10 mg/mL μπορεί να είναι η πιο κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δόση σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους λιγότερο από 25kg.

Συνιστώμενες δοσολογίες - Παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους μικρότερου των 25 kg:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)	Πρώτη δόση	Δόση συντήρησης
≥50	10 mg/kg ή 5 mg/kg	10 mg/kg μία φορά την ημέρα ή 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα
30 - <50	5 mg/kg	5 mg/kg μία φορά την ημέρα
15 - <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg μία φορά την ημέρα
5 - <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg μία φορά την ημέρα
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg μία φορά την ημέρα

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Από τα δεδομένα ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, εκτός εάν συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Το Eprinivir δεν συνιστάται για μονοθεραπεία.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με μέτρια - σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ο τελικός χρόνος υποδιπλασιασμού της λαμβουδίνης στο πλάσμα αυξάνεται λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, γι' αυτό η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Θεραπεία τριπλών νουκλεοσιδίων:* Υπάρχουν αναφορές για υψηλής συχνότητας ιολογικής αποτυχίας και εμφάνιση αντοχής σε πρώιμο στάδιο, όταν η λαμβουδίνη συνδυάστηκε με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και αβακαβίρη καθώς και με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και διδανασίνη σαν σχήμα χορηγούμενο μία φορά την ημέρα.

*Ευκαιριακές λοιμώξεις:* Ασθενείς που λαμβάνουν το Etrivir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, δυνατόν να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και επομένως θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κλινικά από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

*Παγκρεατίτιδα:* Περιστατικά παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν σπάνια. Εν τούτοις είναι ασαφές αν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στην αντιρετροϊκή θεραπεία ή στην υποκείμενη HIV νόσο. Η θεραπεία με το Etrivir θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν τα κλινικά σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακές εξετάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

*Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση in utero:* Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανασίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί in utero και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε in utero σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

*Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:* Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

*Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης:* Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (συχνά αναφέρεται ως PCP). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

*Ηπατική νόσος:* Εάν η λαμβουδίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για τη θεραπεία του HIV και του HBV, επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμη στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Zeffix.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν το Eπινίρι διακοπεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδικός έλεγχος τόσο της ηπατικής λειτουργίας όσο και των δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV, καθώς διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα παροξυσμό της ηπατίτιδας (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Zeffix).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1 μελέτη ARROW), αναφέρθηκαν χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής καταστολής και πιο συχνή ιική αντοχή σε παιδιά που λάμβαναν το πόσιμο διάλυμα του Eπινίρι σε σύγκριση με τα παιδιά που λάμβαναν τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου. Όποτε είναι εφικτό, στα παιδιά θα πρέπει να προτιμάται η χρήση του Eπινίρι στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου.

*Οστεονέκρωση:* Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

*Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:* Το Eπινίρι δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και περιορισμένης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της σχεδόν πλήρους νεφρικής κάθαρσης.

Η χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg, έχει σαν αποτέλεσμα μία αύξηση 40 % στην έκθεση σε λαμβουδίνη λόγω του συστατικού τριμεθοπρίμη, ενώ το συστατικό σουλφαμεθοξαζόλη δεν αλληλεπιδρά. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής πάσχει από νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσολογίας της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η λαμβουδίνη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Όταν η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναγκαία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Η παράλληλη χορήγηση λαμβουδίνης με υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) και τοξοπλάσωση πρέπει να αποφεύγεται.

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με τον μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (π.χ. διδανοσίνη) όπως η ζιδοβουδίνη, δεν απεκκρίνονται με αυτόν τον μηχανισμό και είναι απίθανο να αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Μία μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις ανώτατες πυκνότητες της ζιδοβουδίνης στον ορό  $C_{max}$  (28 %) όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, εν τούτοις η ολική έκθεση στο φάρμακο (AUC) δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Λόγω ομοιοτήτων, το Eprinivir δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα ανάλογα της κυτιδίνης, όπως η εμτρισταβίνη. Επιπλέον, το Eprinivir δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

*In vitro* η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορύλιωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Επομένως η συγχορήγηση λαμβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης δεν εμπλέκει το σύστημα CYP3A και επομένως η αλληλεπίδραση με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα είναι απίθανη (π.χ. PIs).

Η συγχορήγηση διαλύματος σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) με μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις κατά 14%, 32% και 36% στην έκθεση στη λαμβουδίνη ( $AUC_{\infty}$ ) και 28%, 52% και 55% στη  $C_{max}$  της λαμβουδίνης σε ενήλικες. Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η μακροχρόνια συγχορήγηση του Eprinivir με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοούλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, κατά την απόφαση χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV σε έγκυες γυναίκες και, κατά συνέπεια, τη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία από έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα με λαμβουδίνη έδειξαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια αλλά όχι σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Στους ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι η λαμβουδίνη μεταφέρεται μέσω του πλακούντα.

Περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο και περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε έγκυες γυναίκες υποδηλώνουν απουσία δυσπλασίας και εμβρυϊκής/νεογνικής επίδρασης. Το Eprinivir μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Με βάση αυτά τα δεδομένα ο κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασίας στον άνθρωπο δεν είναι πιθανός.

Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα στους οποίους χορηγείται λαμβουδίνη και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

*Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων:* Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Θηλασμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λαμβουδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις με εκείνες του ορού. Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της λαμβουδίνης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών. Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

#### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η λαμβουδίνη δεν έχει επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου HIV με το Eprīvir.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανές σχετικά με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

*Όχι συχνές:* Ουδετεροπενία και αναιμία (αμφοτέρως περιστασιακά σοβαρές) θρομβοπενία

*Πολύ σπάνιες:* Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Πολύ σπάνιες:* Γαλακτική οξέωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* Κεφαλαλγία, αϋπνία

*Πολύ σπάνιες:* Περιφερική νευροπάθεια (ή παραισθησία)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

*Συχνές:* Βήχας, ρινικά συμπτώματα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

*Συχνές:* Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια

*Σπάνιες:* Παγκρεατίτιδα, αυξήσεις της αμυλάσης του ορού



Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων  
Οχι συχνές: Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT)  
Σπάνιες: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  
Συχνές: Εξάνθημα αλωπεκία  
Σπάνιες: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  
Συχνές: Αρθραλγία, μυϊκές ανωμαλίες  
Σπάνιες: Ραβδομύδλυση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
Συχνές: Αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία, πυρετός

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

1.206 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677), από τους οποίους 669 έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη μία ή δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν εντοπίστηκαν πρόσθετα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δόση μία ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τους ενήλικες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Για περιπτώσεις υπερβολικής λήψης στους ανθρώπους τα υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα. Θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί και οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερβολική λήψη λαμβουδίνης.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανάλογο νουκλεοσιδίων, Κωδικός ATC: J05A F05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η λαμβουδίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο με δράση έναντι του ανθρώπινου ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV) και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Μεταβολίζεται ενδοκυττάρια προς το ενεργό τμήμα 5' – τριφωσφορική λαμβουδίνη. Ο βασικός τρόπος δράσης της είναι ο τερματισμός της αλύσου της ανάστροφης μεταγραφής του ιού. Το τριφωσφορικό άλας έχει εκλεκτική ανασταλτική δράση έναντι της αναδίπλωσης του HIV-1 και HIV-2 *in vitro*. Είναι επίσης δραστικό έναντι κλινικά ενεργών στελεχών του HIV ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη. Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη λαμβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανασίνη, νεβιραπίνη και ζιδοβουδίνη).

#### Αντοχή

Η αντοχή του HIV-1 έναντι της λαμβουδίνης οφείλεται σε μία μετάλλαξη M184V, η οποία οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος, κοντά στο ενεργό κέντρο της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1 στους οποίους έχει χορηγηθεί αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V έχουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη και παρουσιάζουν μειωμένο αναπαραγωγικό δυναμικό *in vitro*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι στελέχη του ιού ανθεκτικά στη ζιδοβουδίνη μπορεί να καταστούν ευαίσθητα στον παράγοντα αυτόν όταν ταυτόχρονα αποκτήσουν αντοχή έναντι της λαμβουδίνης. Ωστόσο η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει αδιευκρίνιστη.

Στοιχεία *in vitro*, τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένησης της ιικής λειτουργικότητας). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Πράγματι, τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και καθιστούν αδύνατη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων αναφορικά με τα παραπάνω δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει πάντοτε να προτιμάται η έναρξη ευαίσθητων NRTI έναντι της διατήρησης της θεραπείας με λαμβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμβουδίνη παρά την εμφάνιση της μετάλλαξης M184V, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι δραστικοί NRTI.

Η διασταυρούμενη αντοχή του μεταλλαγμένου M184V RT είναι περιορισμένη στην κατηγορία των νουκλεοσιδικών αναστολέων των αντιρετροϊκών σχημάτων. Η ζιδοβουδίνη και σταβουδίνη διατηρούν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα τους επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στη λαμβουδίνη. Επίσης, τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V παραμένουν ευαίσθητα στην αβακαβίρη. Τα μεταλλαγμένα M184V RT στελέχη παρουσιάζουν λιγότερο από 4 φορές μειωμένη ευαισθησία στην διδανασίνη, αλλά η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει άγνωστη. Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με τους παράγοντες μεθοδολογίας.

Η λαμβουδίνη δείχνει χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vitro* στα περιφερικά λεμφοκύτταρα, στα καθηλωμένα λεμφοκύτταρα και μονοκυτταρικά μακροφάγα και σε μια ποικιλία πρώιμων κυττάρων του νωτιαίου μυελού.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη απέδειξε ότι μειώνει το ιικό φορτίο του HIV-1 και αυξάνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και της θνησιμότητας.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες οι οποίοι δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αντιρετροϊκή αγωγή δείχνουν ότι ο συνδυασμός λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης επιβραδύνει την εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη.

Η λαμβουδίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στα πλαίσια αντιρετροϊκής θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της ίδιας ομάδας (NRTIs) ή με διαφορετικές ομάδες (PIs, μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης).

Στοιχεία από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν λαμβουδίνη μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αβακαβίρη, νεβιραπίνη/εφαβιρένζη ή ζιδοβουδίνη) έδειξαν ότι το προφίλ ανοχής που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες, όσον αφορά τις γονοτυπικές υποκαταστάσεις που ανιχνεύτηκαν και τη σχετική τους συχνότητα.

Τα παιδιά που έλαβαν πόσιμο διάλυμα λαμβουδίνης παράλληλα με πόσιμα διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων σε κλινικές μελέτες ανέπτυξαν ική ανοχή πιο συχνά από ό,τι τα παιδιά που έλαβαν δισκία (ανατρέξτε στην περιγραφή της κλινικής εμπειρίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (μελέτη ARROW) και στην παράγραφο 5.2).

Πολλαπλή φαρμακευτική αντιρετροϊκή θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη έδειξε να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναλάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, όπως επίσης και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ιούς που περιέχουν M184V μεταλλάξεις.

Η σχέση μεταξύ *in vitro* ευαισθησίας του HIV στη λαμβουδίνη και στη ζιδοβουδίνη και η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη παραμένει υπό διερεύνηση.

Η λαμβουδίνη σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα έχει αποδειχθεί επίσης αποτελεσματική για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λοίμωξη HBV (για λεπτομέρειες κλινικών μελετών βλέπε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του Zeffix). Πάντως για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης μόνο η δόση των 300 mg λαμβουδίνης ημερησίως (σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) φάνηκε να είναι αποτελεσματική.

Η λαμβουδίνη δεν έχει ειδικά διερευνηθεί για σε ασθενείς με HIV που έχουν παράλληλα μολυνθεί με HBV.

*Χορήγηση μία φορά την ημέρα (300 mg μία φορά την ημέρα):* μία κλινική μελέτη δεν έδειξε κατωτερότητα μεταξύ του δοσολογικού σχήματος Eprinivir μία φορά την ημέρα και Eprinivir δύο φορές την ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά επιτεύχθηκαν σε πληθυσμό που δεν είχε λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και πρωταρχικά αποτελείτο από ασυμπτωματικούς ασθενείς με HIV λοίμωξη (CDC στάδιο A).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη σύγκριση ενός σχήματος που περιελάμβανε χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα. 1.206 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677) και έλαβαν δόση σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις βάσει σωματικού βάρους των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Ύστερα από 36 εβδομάδες χορήγησης ενός σχήματος που περιελάμβανε αβακαβίρη και λαμβουδίνη δύο φορές την ημέρα, 669 κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνέχιση της λήψης δύο φορές την ημέρα, ή σε μετάβαση σε σχήμα

αβακαβίρης και λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 96 εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι, από αυτή τη μελέτη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ιολογική ανταπόκριση με βάση επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα μικρότερα από 80 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 στα σχήματα τυχαιοποίησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ARROW (Ανάλυση παρατηρούμενων περιπτώσεων)**

	Δύο φορές την ημέρα N (%)	Μία φορά την ημέρα N (%)
<b>Εβδομάδα 0 (μετά από ≥36 εβδομάδες υπό θεραπεία)</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-4,8% (95% CI -11,5% έως +1,9%), p=0,16	
<b>Εβδομάδα 48</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-1,6% (95% CI -8,4% έως +5,2%), p=0,65	
<b>Εβδομάδα 96</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-2,3% (95% CI -9,3% έως +4,7%), p=0,52	

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής (PENTA 15), τέσσερις συμμετέχοντες υπό ιολογικό έλεγχο ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών μεταπήδησαν από λήψη συνδυασμού αβακαβίρης και πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης δύο φορές την ημέρα σε λήψη μία φορά την ημέρα. Τρεις συμμετέχοντες είχαν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και ένας συμμετέχων είχε επίπεδα HIV-RNA στο πλάσμα 900 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Δεν παρατηρήθηκαν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε αυτούς τους συμμετέχοντες.

Η δοσολογική ομάδα χορήγησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα καταδείχθηκε ότι ήταν μη κατώτερη από την ομάδα χορήγησης δύο φορές την ημέρα, με βάση το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -12%, ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της οριακής τιμής <80 c/ml την Εβδομάδα 48, όπως και την Εβδομάδα 96 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και ως προς όλες τις υπόλοιπες οριακές τιμές που εξετάστηκαν (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), το σύνολο των οποίων βρίσκονταν επαρκώς εντός αυτού του περιθωρίου μη κατωτερότητας. Οι αναλύσεις υποομάδων που διενεργήθηκαν για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα δεν κατέδειξαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας ή του ιικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριξαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανάλυσης.

Τη στιγμή της τυχαιοποίησης σε χορήγηση μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα (Εβδομάδα 0), οι ασθενείς που είχαν λάβει τη φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων είχαν υψηλότερο ποσοστό καταστολής του ιικού φορτίου από ό,τι οι ασθενείς που είχαν λάβει οποιοδήποτε πόσιμο διάλυμα σε οποιαδήποτε στιγμή. Οι διαφορές αυτές παρατηρήθηκαν σε κάθε μία από τις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν. Αυτή η διαφορά στα ποσοστά καταστολής μεταξύ των δισκίων και των διαλυμάτων παρέμεινε έως την Εβδομάδα 96 με χορήγηση μία φορά την ημέρα.

**Αναλογίες συμμετεχόντων στα σκέλη της τυχαιοποίησης στο συνδυασμό αβακαβίρης-λαμιβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα της μελέτης ARROW με HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 αντίγραφα/ml: Ανάλυση υποομάδων με βάση τη φαρμακοτεχνική μορφή**

	Δύο φορές την ημέρα HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml: n/N (%)	Μία φορά την ημέρα HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml: n/N (%)
Εβδομάδα 0 (μετά από 36 εβδομάδες υπό θεραπεία)		
Οποιοδήποτε σχήμα με διαλύματα οποιαδήποτε στιγμή	14/26 (54)	15/30 (50)
Όλα τα βασιζόμενα σε δισκία σχήματα καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος	236/305 (77)	222/305 (73)
Εβδομάδα 96		
Οποιοδήποτε σχήμα με διαλύματα οποιαδήποτε στιγμή	13/26 (50)	17/30 (57)
Όλα τα βασιζόμενα σε δισκία σχήματα καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος	221/300 (74)	213/301 (71)

Αναλύσεις γονοτυπικής αντοχής πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα με HIV-1 RNA στο πλάσμα >1.000 αντίγραφα/ml. Περισσότερα περιστατικά αντοχής ανιχνεύθηκαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διάλυμα λαμιβουδίνης, σε συνδυασμό με διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ανάλογες δόσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων. Αυτό συνάδει με τα χαμηλότερα ποσοστά ικής καταστολής που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η λαμιβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της λαμιβουδίνης όταν χορηγείται από το στόμα στους ενήλικους κυμαίνεται μεταξύ 80 και 85%. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος ( $t_{max}$ ) για τις ανώτατες πυκνότητες στον ορό ( $C_{max}$ ) είναι περίπου μία ώρα. Βάση στοιχείων από μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές σε θεραπευτική δοσολογία 150 mg δύο φορές την ημέρα, η μέση (CV)  $C_{max}$  και  $C_{min}$  της λαμιβουδίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 1,2 μg/ml (24%) και 0,09 μg/ml (27%) αντίστοιχα. Η μέση (CV) AUC σε ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 4,7 μg.h/ml (18%). Σε θεραπευτική δοσολογία 300 mg μία φορά την ημέρα, η μέση (CV)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  και 24ωρη AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 2,0 μg/ml (26%) και 0,04 μg/ml (34%) και 8,9 μg.h/ml (21%) αντίστοιχα.

Το δισκίο 150 mg είναι βιοϊσοδύναμο και ανάλογο ως προς τη δόση με το δισκίο 300 mg ως προς τα  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  και  $t_{max}$ . Η χορήγηση των δισκίων Eprinivir είναι βιοϊσοδύναμη με τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Eprinivir αναφορικά με την  $AUC_{\infty}$  και τη  $C_{max}$  στους ενήλικες. Μεταξύ των πληθυσμών ενηλίκων και των παιδιατρικών πληθυσμών έχουν παρατηρηθεί διαφορές ως προς την απορρόφηση (βλέπε Ειδικοί πληθυσμοί).

Η σύγχρονη χορήγηση της λαμιβουδίνης με τροφή έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστέρηση του μέσου χρόνου ( $t_{max}$ ) και την μείωση στις ανώτατες πυκνότητες στον ορό,  $C_{max}$  (μείωση κατά 47%). Εν τούτοις, το ποσοστό της λαμιβουδίνης που απορροφάται (το οποίο βασίζεται στην αμετάβλητη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης) δεν επηρεάζεται.

Η χορήγηση θρυμματισμένων δισκίων με μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην φαρμακευτική ποιότητα και επομένως δεν αναμένεται να μεταβάλλει το κλινικό αποτέλεσμα. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε φυσικοχημικά και

φαρμακοκινητικά δεδομένα με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θρυμματίζει και μεταφέρει το 100% του δισκίου και ότι το καταπίνει αμέσως.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη, προκύπτει μία αύξηση 13% στην έκθεση σε ζιδοβουδίνη και μία αύξηση 28% στις ανώτατες στάθμες του ορού. Αυτό δεν θεωρείται ότι είναι κλινικής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών και επομένως δεν χρειάζεται δοσολογική ρύθμιση.

### Κατανομή

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1,3 l/kg. Ο παρατηρούμενος χρόνος υποδιπλασιασμού είναι 5 - 7 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 l.h/kg, με επικρατέστερη τη νεφρική κάθαρση (> 70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς.

Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος αλβουμίνη (< 16%-36% με την αλβουμίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες).

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διεισδύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογική πυκνότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού / πυκνότητας λαμβουδίνης στον ορό 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 0,12. Η πραγματική έκταση διείσδυσης ή σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

### Βιομετασχηματισμός

Το δραστικό τμήμα, η ενδοκυττάρια τριφωσφορική λαμβουδίνη, έχει παρατεταμένο τελικό χρόνο ημιζωής στο κύτταρο (16 έως 19 ώρες) συγκριτικά με την ημιπερίοδο ζωής της λαμβουδίνης στο πλάσμα (5 έως 7 ώρες). Σε 60 υγιείς ενήλικες εθελοντές, το Eprinivir 300 mg μία φορά την ημέρα έχει δείξει ότι είναι φαρμακοκινητικά ισοδύναμο σε σταθερές συνθήκες με το Eprinivir 150 mg δύο φορές την ημέρα ως προς τα AUC<sub>24</sub> και C<sub>max</sub> του ενδοκυττάριου τριφωσφορικού.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική κάθαρση αναλλοίωτη. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της λαμβουδίνης με άλλα φάρμακα, είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Αποβολή

Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με κάθαρση της κρεατινίνης κάτω από 50 ml/λεπτό αναφέρεται στην παράγραφο δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με τριμεθοπρίμη, συστατικό της κοτριμοξαζόλης, προκαλεί αύξηση 40% της έκθεσης της λαμβουδίνης σε θεραπευτικές δόσεις. Αυτό δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας εκτός αν ο ασθενής έχει επίσης νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.2). Η σύγχρονη χορήγηση κοτριμοξαζόλης με λαμβουδίνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

### Ειδικοί πληθυσμοί

**Παιδιά:** Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (περίπου 58-66%) μειώθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών. Στα παιδιά, η χορήγηση δισκίων, τα οποία χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με δισκία άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, οδήγησε σε υψηλότερη AUC<sub>∞</sub> και C<sub>max</sub> της λαμβουδίνης στο πλάσμα από ό,τι το πόσιμο διάλυμα, το οποίο χορηγήθηκε ταυτόχρονα με πόσιμα διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων. Τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα λαμβουδίνης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, επιτυγχάνουν έκθεση στη λαμβουδίνη στο πλάσμα εντός του εύρους τιμών που παρατηρούνται στους ενήλικες. Τα παιδιά που λαμβάνουν

από στόματος δισκία λαμβουδίνης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν υψηλότερη έκθεση στη λαμβουδίνη στο πλάσμα από ό,τι τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα, διότι με τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου χορηγούνται υψηλότερες δόσεις σε mg/kg και η φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου έχει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.2). Μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικό πληθυσμό τόσο με πόσιμο διάλυμα όσο και με δισκία έχουν δείξει ότι η χορήγηση μία φορά την ημέρα οδηγεί σε ισοδύναμη AUC<sub>0-24</sub> με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης δύο φορές την ημέρα.

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας < 3 μηνών. Στα νεογνά ηλικίας μίας εβδομάδας, η κάθαρση της λαμβουδίνης από του στόματος ήταν μειωμένη σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και αυτό οφείλεται στην ανώριμη νεφρική λειτουργία και στην μεταβλητή απορρόφηση. Γι' αυτό, για να επιτευχθεί παρόμοια έκθεση στο φάρμακο με εκείνη των ενηλίκων και παιδιών, μια κατάλληλη δόση για τα νεογνά είναι τα 4 mg/kg/ημέρα. Εκτιμήσεις από σπειραματική διήθηση υποδεικνύουν ότι για να επιτευχθεί παρόμοια έκθεση στο φάρμακο με εκείνη των ενηλίκων και παιδιών, μια κατάλληλη δόση για παιδιά ηλικίας άνω των έξι εβδομάδων μπορεί να είναι τα 8 mg/kg/ημέρα.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής προέρχονται από 3 μελέτες φαρμακοκινητικής (PENTA 13, PENTA 15 και υπομελέτη φαρμακοκινητικής της μελέτης ARROW) στις οποίες συμμετείχαν παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Σύνοψη των τιμών της AUC (0-24) (μg.h/ml) της λαμβουδίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση και στατιστικές συγκρίσεις της από στόματος χορήγησης μία φορά και δύο φορές την ημέρα μεταξύ των μελετών**

Μελέτη	Ηλικιακή ομάδα	Λαμβουδίνη Χορήγηση 8 mg/kg μία φορά την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Λαμβουδίνη Χορήγηση 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Σύγκριση της χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα Μέση αναλογία GLS (90% CI)
ARROW Υπομελέτη Φαρμακοκινητικής Μέρος 1	3 έως 12 ετών (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 έως 12 ετών (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 έως 36 μηνών (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Στη μελέτη PENTA 15, η γεωμετρική μέση τιμή της AUC (0-24) (95% CI) της λαμβουδίνης στο πλάσμα των τεσσάρων συμμετεχόντων ηλικίας κάτω των 12 μηνών που μετέβησαν από σχήμα χορήγησης δύο φορές την ημέρα σε σχήμα χορήγησης μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1) είναι 10,31 (6,26, 17,0) μg.h/ml για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και 9,24 (4,66, 18,3) μg.h/ml για τη χορήγηση δύο φορές την ημέρα.

*Κύηση:* Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, ήταν παρόμοια εκείνης των μη εγκύων γυναικών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε πολύ υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Σε στάθμες πολύ υψηλών δόσεων, παρατηρήθηκαν ελάχιστες επιδράσεις στους δείκτες της ηπατικής και της

νεφρικής λειτουργίας, καθώς και περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μια μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ουδετεροπενία.

Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, έδειξε δραστηριότητα σε μία *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στην δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονοτοξική σε δόσεις που έδωσαν πυκνότητες στο πλάσμα γύρω στις 40-50 φορές υψηλότερες από τις προβλεπόμενες κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιογόνος δράση της λαμβουδίνης δεν επιβεβαιώνεται με *in vivo* δοκιμές, το συμπέρασμα είναι ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονιδιοτοξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρινε τη ζιδοβουδίνη μόνη της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια στο συνδυασμό, διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεοσιδικού αναλόγου DNA σε πολλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση όσον αφορά τους ανθρώπους.

Μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους έδειξε ότι η λαμβουδίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Eprīvir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Πυρήνας του δισκίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460),  
γλυκολικό νατρίουχο άμυλο,  
στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη του δισκίου:*

Υπρομελλόζη (E464),  
διοξείδιο τιτανίου (E171),  
πολυαιθυλενογλυκόλη 400,  
πολυσορβικό 80

Eprīvir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Πυρήνας του δισκίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460),  
γλυκολικό νατρίουχο άμυλο,  
στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη του δισκίου:*

Υπρομελλόζη (E464),  
διοξείδιο τιτανίου (E171),  
οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E172),  
πολυαιθυλενογλυκόλη,  
πολυσορβικό 80



## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Epinivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία φιαλιδίου HDPE 5 χρόνια

Συσκευασία blister από PVC/αλουμίνιο: 2 χρόνια

Epinivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία φιαλιδίου HDPE 3 χρόνια

Συσκευασία blister από PVC/αλουμίνιο: 2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Epinivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιαλίδια HDPE, με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά, ή blister από PVC/αλουμίνιο, που η το καθένα περιέχει 60 δισκία.

Epinivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιαλίδια HDPE, με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά, ή blister από PVC/αλουμίνιο, που η το καθένα περιέχει 30 δισκία.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Epinivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/96/015/001 (Συσκευασία φιαλιδίου)

EU/1/96/015/004 (Συσκευασία blister)

Epinivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/96/015/003 (Συσκευασία φιαλιδίου)

EU/1/96/015/005 (Συσκευασία blister)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Epivir 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Αυγούστου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουλίου 2006

Epivir 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουλίου 2006

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**11 Ιουνίου 2020**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epinivir 10 mg/ml πόσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 10 mg λαμβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δόση 15 ml περιέχει 20 g σακχαρόζης (20% w/v)  
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας  
Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας  
Κάθε δόση 15 ml περιέχει 300 mg προπυλενογλυκόλης.  
Κάθε δόση 15 ml περιέχει 44,1 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαφανές, άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epinivir ενδείκνυται ως μέρος των συνδυασμών αντιρετροϊκής θεραπείας για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV), σε ενήλικες και παιδιά.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αρχική χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Epinivir μπορεί να χορηγείται πριν ή μετά το φαγητό.

Το Epinivir διατίθεται επίσης σε μορφή δισκίων για ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 14 kg (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης και δισκίων λαμβουδίνης πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις δοσολογίας που είναι ειδικές για τη φαρμακοτεχνική μορφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, το(α) δισκίο(α) μπορεί(ούν) να θρυμματισθεί(ούν) και να προστεθεί(ούν) σε μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού, που πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη αμέσως (βλέπε παράγραφο 5.2)

Ενήλικοι, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):

Η συνιστώμενη δόση του Epinivir είναι 300 mg την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε 150 mg (15 ml) δύο φορές την ημέρα ή 300 mg (30 ml) μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Παιδιά (βάρους μικρότερου των 25 kg)

*Παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω:* Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 mL/kg (5 mg/kg) δύο φορές την ημέρα ή 1 mL/kg (10 mg/kg) μία φορά την ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

*Παιδιά ηλικίας τριών μηνών έως ενός έτους:* Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 mL/kg (5 mg/kg) δύο φορές την ημέρα. Εάν δεν είναι εφικτή η χορήγηση δύο φορές την ημέρα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης μία φορά την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα για το σχήμα της χορήγησης μία φορά την ημέρα είναι πολύ περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

*Παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών:* Τα περιορισμένα δεδομένα που διαθέτουμε, δεν είναι επαρκή για να προταθεί ιδιαίτερο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως χορήγησης σε δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως χορήγησης, θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του σχήματος της δις ημερησίως χορήγησης και κατόπιν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου κάθε 24 ώρες. Κατά τη μετάβαση πίσω σε δις ημερησίως σχήμα χορήγησης, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της δις ημερησίως χορήγησης περίπου 24 ώρες μετά την τελευταία δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης.

### Ειδικοί πληθυσμοί:

*Ηλικιωμένοι:* Δεν διατίθενται ειδικά δεδομένα. Ωστόσο, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία μεταβολών όπως η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η μεταβολή των αιματολογικών παραμέτρων.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης αυξάνονται σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης. Επομένως η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται (βλ. πίνακα).

*Συνιστώμενες δοσολογίες – Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):*

<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)</b>	<b>Πρώτη δόση</b>	<b>Δόση συντήρησης</b>
≥ 50	300 mg (30 ml) ή 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) μία φορά την ημέρα ή 150 mg (15 ml) δύο φορές την ημέρα.
30 - <50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) μία φορά την ημέρα.
15 - <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) μία φορά την ημέρα.
5 - <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) μία φορά την ημέρα.
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) μία φορά την ημέρα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της λαμβουδίνης σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια. Βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι η κάθαρση κρεατινίνης και η κάθαρση της λαμβουδίνης συσχετίζονται με παρόμοιο τρόπο στα παιδιά και στους ενήλικες, συνιστάται η δοσολογία στα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια να μειώνεται σύμφωνα με τις τιμές της κάθαρσης κρεατινίνης τους, κατά την ίδια αναλογία με εκείνη για τους ενήλικες. Το πόσιμο διάλυμα Epinivir 10 mg/mL μπορεί να είναι η πιο κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δόση σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους λιγότερο από 25kg.

Συνιστώμενες δοσολογίες - Παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους μικρότερου των 25 kg:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)	Πρώτη δόση	Δόση συντήρησης
≥50	10 mg/kg ή 5 mg/kg	10 mg/kg μία φορά την ημέρα ή 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα
30 - <50	5 mg/kg	5 mg/kg μία φορά την ημέρα
15 - <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg μία φορά την ημέρα
5 - <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg μία φορά την ημέρα
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg μία φορά την ημέρα

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Από τα δεδομένα ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια προκύπτει ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, εκτός εάν συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Το Eprinivir δεν συνιστάται για μονοθεραπεία.

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με μέτρια - σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ο τελικός χρόνος υποδιπλασιασμού της λαμβουδίνης στο πλάσμα αυξάνεται λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, γι' αυτό η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Θεραπεία τριπλών νουκλεοσιδίων:* Υπάρχουν αναφορές για υψηλή συχνότητα ιολογικής αποτυχίας και εμφάνιση αντοχής σε πρώιμο στάδιο, όταν η λαμβουδίνη συνδυάστηκε με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και αβακαβίρη καθώς και με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και διδανοσίνη σαν σχήμα χορηγούμενο μία φορά την ημέρα.

*Ευκαιριακές λοιμώξεις:* Ασθενείς που λαμβάνουν το Eprinivir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, είναι δυνατόν να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και επομένως θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κλινικά από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

*Παγκρεατίτιδα:* Περιστατικά παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν σπάνια. Εν τούτοις είναι ασαφές αν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στη αντιρετροϊκή θεραπεία ή την υποκείμενη HIV νόσο. Η θεραπεία με το EPRIVIR θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν τα κλινικά σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακές εξετάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

*Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση in utero:* Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

*Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:* Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

*Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης :* Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (συνήα αναφέρεται ως PCP). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

*Ηπατική νόσος:* Εάν η λαμβουδίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για τη θεραπεία του HIV και του HBV, επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμη στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Zeffix.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα

Εάν το Eprinivir διακοπεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδικός έλεγχος τόσο της ηπατικής λειτουργίας όσο και των δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV, καθώς διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα παροξυσμό της ηπατίτιδας (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Zeffix).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή

πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Έκδοχα:* Οι διαβητικοί θα πρέπει να ενημερώνονται ότι κάθε δόση (150 mg = 15 ml) περιέχει 3 γραμμάρια σακχάρου.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Το Eprīvir περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα. Αυτά μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

*Παιδιατρικός Πληθυσμός:* Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1 μελέτη ARROW), αναφέρθηκαν χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής καταστολής και πιο συχνή ιική αντοχή σε παιδιά που λάμβαναν το πόσιμο διάλυμα του Eprīvir σε σύγκριση με τα παιδιά που λάμβαναν τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου.

Όπου είναι εφικτό, στα παιδιά θα πρέπει να προτιμάται η χρήση σχήματος με δισκία.

Το πόσιμο διάλυμα Eprīvir χορηγούμενο ταυτόχρονα με φάρμακα που περιέχουν σορβιτόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν είναι δυνατή η χρήση ενός σχήματος με δισκία και τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλότερης ιολογικής καταστολής. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν το Eprīvir χρησιμοποιείται με χρόνια χορηγούμενα φάρμακα που περιέχουν σορβιτόλη [π.χ. Ziagen πόσιμο διάλυμα]. Αν και δεν μελετήθηκε, θα αναμένονταν το ίδιο αποτέλεσμα με άλλες πολυαλκοόλες με οσμωτική δράση ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ. ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)).

*Οστεονέκρωση:* Παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική, αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

*Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:* Το Eprīvir δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμπρισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρή λόγω του περιορισμένου μεταβολισμού και περιορισμένης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της σχεδόν πλήρους νεφρικής κάθαρσης.

Η χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης 160 mg/800 mg, έχει σαν αποτέλεσμα μία αύξηση 40 % στην έκθεση σε λαμβουδίνη λόγω του συστατικού τριμεθοπρίμη, ενώ το συστατικό σουλφαμεθοξαζόλη δεν αλληλεπιδρά. Εν τούτοις, εκτός αν ο ασθενής πάσχει από νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η λαμβουδίνη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Όταν η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναγκαία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Η παράλληλη χορήγηση λαμβουδίνης με υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης

για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) και τοξοπλάσωση πρέπει να αποφεύγεται.

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συγχρόνως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός απέκκρισης είναι η ενεργός νεφρική έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φάρμακα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) απεκκρίνονται μερικώς μόνο με τον μηχανισμό αυτό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (π.χ. διδανοσίνη) όπως η ζιδοβουδίνη, δεν απεκκρίνονται με αυτόν τον μηχανισμό και είναι απίθανο να αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Μία μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις ανώτατες πυκνότητες της ζιδοβουδίνης στον ορό C<sub>max</sub> (28 %) όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, εν τούτοις η ολική έκθεση στο φάρμακο (AUC) δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Λόγω ομοιοτήτων, το Eprinivir δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα ανάλογα της κυτιδίνης, όπως η εμπρισταβίνη. Επιπλέον, το Eprinivir δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

*In vitro* η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Επομένως η συγχορήγηση λαμβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης δεν εμπλέκει το σύστημα CYP3A και επομένως η αλληλεπίδραση με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα είναι απίθανη (π.χ. PIs).

Η συγχορήγηση διαλύματος σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) με μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις κατά 14%, 32% και 36% στην έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC<sub>∞</sub>) και 28%, 52% και 55% στη C<sub>max</sub> της λαμβουδίνης σε ενήλικες. Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η μακροχρόνια συγχορήγηση του Eprinivir με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλιτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, κατά την απόφαση χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV σε έγκυες γυναίκες και, κατά συνέπεια, τη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία από έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα με λαμβουδίνη έδειξαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια αλλά όχι σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Στους ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι η λαμβουδίνη μεταφέρεται μέσω του πλακούντα.

Περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο και περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε έγκυες γυναίκες υποδηλώνουν απουσία δυσπλασίας και εμβρυϊκής/νεογνικής επίδρασης. Το Eprinivir μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Με βάση αυτά τα δεδομένα ο κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασίας στον άνθρωπο δεν είναι πιθανός.



Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα στους οποίους χορηγείται λαμβουδίνη και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

*Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων:* Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά την γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Θηλασμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λαμβουδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις με εκείνες του ορού. Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της λαμβουδίνης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών. Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η λαμβουδίνη δεν έχει επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου HIV με το Eprinivir.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανές σχετικά με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

*Όχι συχνές:* Ουδετεροπενία και αναιμία (αμφότερες περιστασιακά σοβαρές) θρομβοπενία

*Πολύ σπάνιες:* Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Πολύ σπάνιες:* Γαλακτική οξέωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* Κεφαλαλγία, αϋπνία

*Πολύ σπάνιες:* Περιφερική νευροπάθεια (ή παραισθησία)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

*Συχνές:* Βήχας, ρινικά συμπτώματα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

*Συχνές:* Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια  
*Σπάνιες:* Παγκρεατίτιδα, αυξήσεις της αμυλάσης του ορού

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*  
*Όχι συχνές:* Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT)  
*Σπάνιες:* Ηπατίτιδα

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*  
*Συχνές:* Εξάνθημα αλωπεκία  
*Σπάνιες:* Αγγειοοίδημα

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*  
*Συχνές:* Αρθραλγία, μυϊκές ανωμαλίες  
*Σπάνιες:* Ραβδομύλυση

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*  
*Συχνές:* Αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία, πυρετός

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

1.206 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677), από τους οποίους 669 έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη μία ή δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν εντοπίστηκαν πρόσθετα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δόση μία ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Για περιπτώσεις υπερβολικής λήψης στους ανθρώπους τα υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα. Θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί και

οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερβολική λήψη λαμβουδίνης.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανάλογο νουκλεοσιδίων, Κωδικός ATC: J05A F05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η λαμβουδίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο με δράση έναντι του ανθρώπινου ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV) και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Μεταβολίζεται ενδοκυττάρια προς το ενεργό τμήμα 5' – τριφωσφορική λαμβουδίνη. Ο βασικός τρόπος δράσης της είναι ο τερματισμός της αλυσού της ανάστροφης μεταγραφής του ιού. Το τριφωσφορικό άλας έχει εκλεκτική ανασταλτική δράση έναντι της αναδίπλωσης του HIV-1 και HIV-2 *in vitro*. Είναι επίσης δραστικό έναντι κλινικά ενεργών στελεχών του HIV ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη. Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη λαμβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανοσίνη, νεβιραπίνη και ζιδοβουδίνη).

#### Αντοχή

Η αντοχή του HIV-1 έναντι της λαμβουδίνης οφείλεται σε μία μετάλλαξη M184V, η οποία οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος, κοντά στο ενεργό κέντρο της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1 στους οποίους έχει χορηγηθεί αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Τα στελέχη με την συγκεκριμένη μετάλλαξη έχουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη και παρουσιάζουν μειωμένο αναπαραγωγικό δυναμικό *in vitro*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι στελέχη του ιού ανθεκτικά στη ζιδοβουδίνη μπορεί να καταστούν ευαίσθητα στον παράγοντα αυτόν όταν ταυτόχρονα αποκτήσουν αντοχή έναντι της λαμβουδίνης. Ωστόσο η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει αδιευκρίνιστη.

Στοιχεία *in vitro*, τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένησης της ιικής λειτουργικότητας). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Πράγματι, τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και καθιστούν αδύνατη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων αναφορικά με τα παραπάνω δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει πάντοτε να προτιμάται η έναρξη ευαίσθητων NRTI έναντι της διατήρησης της θεραπείας με λαμβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμβουδίνη παρά την εμφάνιση της μετάλλαξης M184V, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι δραστικοί NRTI.

Η διασταυρούμενη αντοχή του μεταλλαγμένου M184V RT είναι περιορισμένη στην κατηγορία των νουκλεοσιδικών αναστολέων των αντιρετροϊκών. Η ζιδοβουδίνη και σταβουδίνη διατηρούν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα τους επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στη λαμβουδίνη. Επίσης, τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V παραμένουν ευαίσθητα στην αβακαβίρη. Τα μεταλλαγμένα M184V RT στελέχη παρουσιάζουν λιγότερο από 4 φορές μειωμένη ευαισθησία στην διδανοσίνη, αλλά η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει άγνωστη. Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με τους παράγοντες μεθοδολογίας.

Η λαμβουδίνη δείχνει χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vitro* στα περιφερικά λεμφοκύτταρα, στα καθηλωμένα λεμφοκύτταρα και μονοκυτταρικά μακροφάγα και σε μια ποικιλία πρώιμων κυττάρων του νοτιαίου μυελού.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη απέδειξε ότι μειώνει το ιικό φορτίο του HIV-1 και αυξάνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και της θνησιμότητας.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες οι οποίοι δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αντιρετροϊκή αγωγή δείχνουν ότι ο συνδυασμός λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης επιβραδύνει την εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη.

Η λαμβουδίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στα πλαίσια αντιρετροϊκής θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της ίδιας ομάδας (NRTIs) ή με διαφορετικές ομάδες (PIs, μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης).

Στοιχεία από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν λαμβουδίνη μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αβακαβίρη, νεβιραπίνη/εφαβιρένζη ή ζιδοβουδίνη) έδειξαν ότι το προφίλ ανοχής που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες, όσον αφορά τις γονοτυπικές υποκαταστάσεις που ανιχνεύτηκαν και τη σχετική τους συχνότητα.

Τα παιδιά που έλαβαν πόσιμο διάλυμα λαμβουδίνης παράλληλα με πόσιμα διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων σε κλινικές μελέτες ανέπτυξαν ική ανοχή πιο συχνά από ό,τι τα παιδιά που έλαβαν δισκία (ανατρέξτε στην περιγραφή της κλινικής εμπειρίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (μελέτη ARROW) και στην παράγραφο 5.2).

Πολλαπλή φαρμακευτική αντιρετροϊκή θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη έδειξε να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναλάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, όπως επίσης και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ιούς που περιέχουν M184V μεταλλάξεις.

Η σχέση μεταξύ *in vitro* ευαισθησίας του HIV στη λαμβουδίνη και στη ζιδοβουδίνη και η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη παραμένει υπό διερεύνηση.

Η λαμβουδίνη σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα έχει αποδειχθεί επίσης αποτελεσματική για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λοίμωξη HBV (για λεπτομέρειες κλινικών μελετών βλέπε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του Zeffix). Πάντως για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης μόνο η δόση των 300 mg λαμβουδίνης ημερησίως (σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) φάνηκε να είναι αποτελεσματική.

Η λαμβουδίνη δεν έχει ειδικά διερευνηθεί για σε ασθενείς με HIV που έχουν παράλληλα μολυνθεί με HBV.

*Χορήγηση μία φορά την ημέρα (300 mg μία φορά την ημέρα):* μία κλινική μελέτη δεν έδειξε κατωτερότητα μεταξύ του δοσολογικού σχήματος Eprinivir μία φορά την ημέρα και Eprinivir δύο φορές την ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά επιτεύχθηκαν σε πληθυσμό που δεν είχε λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και πρωταρχικά αποτελείτο από ασυμπτωματικούς ασθενείς με HIV λοίμωξη (CDC στάδιο A).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη σύγκριση ενός σχήματος που περιελάμβανε χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα. 1.206 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677) και έλαβαν δόση σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις βάσει σωματικού

βάρους των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Ύστερα από 36 εβδομάδες χορήγησης ενός σχήματος που περιελάμβανε αβακαβίρη και λαμβουδίνη δύο φορές την ημέρα, 669 κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνέχιση της λήψης δύο φορές την ημέρα, ή σε μετάβαση σε σχήμα αβακαβίρης και λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 96 εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι, από αυτή τη μελέτη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ιολογική ανταπόκριση με βάση επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα μικρότερα από 80 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 στα σχήματα τυχαιοποίησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ARROW (Ανάλυση παρατηρούμενων περιπτώσεων)**

	Δύο φορές την ημέρα N (%)	Μία φορά την ημέρα N (%)
<b>Εβδομάδα 0 (μετά από <math>\geq 36</math> εβδομάδες υπό θεραπεία)</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-4,8% (95% CI -11,5% έως +1,9%), p=0,16	
<b>Εβδομάδα 48</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-1,6% (95% CI -8,4% έως +5,2%), p=0,65	
<b>Εβδομάδα 96</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-2,3% (95% CI -9,3% έως +4,7%), p=0,52	

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής (PENTA 15), τέσσερις συμμετέχοντες υπό ιολογικό έλεγχο ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών μεταπήδησαν από λήψη συνδυασμού αβακαβίρης και πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης δύο φορές την ημέρα σε λήψη μία φορά την ημέρα. Τρεις συμμετέχοντες είχαν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και ένας συμμετέχων είχε επίπεδα HIV-RNA στο πλάσμα 900 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Δεν παρατηρήθηκαν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε αυτούς τους συμμετέχοντες.

Η δοσολογική ομάδα χορήγησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα καταδείχθηκε ότι ήταν μη κατώτερη από την ομάδα χορήγησης δύο φορές την ημέρα, με βάση το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -12%, ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της οριακής τιμής <80 c/ml την Εβδομάδα 48, όπως και την Εβδομάδα 96 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και ως προς όλες τις υπόλοιπες οριακές τιμές που εξετάστηκαν (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), το σύνολο των οποίων βρίσκονταν επαρκώς εντός αυτού του περιθωρίου μη κατωτερότητας. Οι αναλύσεις υποομάδων που διενεργήθηκαν για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα δεν κατέδειξαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας ή του ιικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριζαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανάλυσης.

Τη στιγμή της τυχαιοποίησης σε χορήγηση μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα (Εβδομάδα 0), οι ασθενείς που είχαν λάβει τη φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων είχαν υψηλότερο ποσοστό καταστολής του ιικού φορτίου από ό,τι οι ασθενείς που είχαν λάβει οποιοδήποτε πόσιμο διάλυμα σε οποιαδήποτε στιγμή. Οι διαφορές αυτές παρατηρήθηκαν σε κάθε μία από τις διαφορετικές

ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν. Αυτή η διαφορά στα ποσοστά καταστολής μεταξύ των δισκίων και των διαλυμάτων παρέμεινε έως την Εβδομάδα 96 με χορήγηση μία φορά την ημέρα.

**Αναλογίες συμμετεχόντων στα σκέλη της τυχαιοποίησης στο συνδυασμό αβακαβίρης-λαμιβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα της μελέτης ARROW με HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 αντίγραφα/ml: Ανάλυση υποομάδων με βάση τη φαρμακοτεχνική μορφή**

	Δύο φορές την ημέρα HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml: n/N (%)	Μία φορά την ημέρα HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml: n/N (%)
Εβδομάδα 0 (μετά από 36 εβδομάδες υπό θεραπεία)		
Οποιοδήποτε σχήμα με διαλύματα οποιαδήποτε στιγμή	14/26 (54)	15/30 (50)
Όλα τα βασιζόμενα σε δισκία σχήματα καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος	236/305 (77)	222/305 (73)
Εβδομάδα 96		
Οποιοδήποτε σχήμα με διαλύματα οποιαδήποτε στιγμή	13/26 (50)	17/30 (57)
Όλα τα βασιζόμενα σε δισκία σχήματα καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος	221/300 (74)	213/301 (71)

Αναλύσεις γονοτυπικής αντοχής πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα με HIV-1 RNA στο πλάσμα >1.000 αντίγραφα/ml. Περισσότερα περιστατικά αντοχής ανιχνεύθηκαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διάλυμα λαμιβουδίνης, σε συνδυασμό με διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ανάλογες δόσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων. Αυτό συνάδει με τα χαμηλότερα ποσοστά ιικής καταστολής που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η λαμιβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της λαμιβουδίνης όταν χορηγείται από το στόμα στους ενήλικους κυμαίνεται μεταξύ 80 και 85%. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος ( $t_{max}$ ) για τις ανώτατες πυκνότητες στον ορό ( $C_{max}$ ) είναι περίπου μία ώρα. Βάση στοιχείων από μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές σε θεραπευτική δοσολογία 150 mg δύο φορές την ημέρα, η μέση (CV)  $C_{max}$  και  $C_{min}$  της λαμιβουδίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 1,2 μg/ml (24%) και 0,09 μg/ml (27%) αντίστοιχα. Η μέση (CV) AUC σε ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 4,7 μg.h/ml (18%). Σε θεραπευτική δοσολογία 300 mg μία φορά την ημέρα, η μέση (CV)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  και 24ωρη AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 2,0 μg/ml (26%) και 0,04 μg/ml (34%) και 8,9 μg.h/ml (21%) αντίστοιχα.

Η σύγχρονη χορήγηση της λαμιβουδίνης με τροφή έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστέρηση του μέσου χρόνου ( $t_{max}$ ) και την μείωση στις ανώτατες πυκνότητες στον ορό,  $C_{max}$  (μείωση κατά 47%). Εν τούτοις, το ποσοστό της λαμιβουδίνης που απορροφάται (το οποίο βασίζεται στην αμετάβλητη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης) δεν επηρεάζεται.

Η χορήγηση θρυμματισμένων δισκίων με μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην φαρμακευτική ποιότητα και, επομένως, δεν αναμένεται να μεταβάλλει το κλινικό αποτέλεσμα. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε φυσικοχημικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θρυμματίζει και μεταφέρει το 100% του δισκίου και ότι το καταπίνει αμέσως.

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη, προκύπτει μία αύξηση 13% στην έκθεση σε ζιδοβουδίνη και μία αύξηση 28% στις ανώτατες στάθμες του ορού. Αυτό δεν θεωρείται ότι είναι κλινικής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών και επομένως δεν χρειάζεται δοσολογική ρύθμιση.

### Κατανομή

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1,3 l/kg. Ο παρατηρούμενος χρόνος υποδιπλασιασμού είναι 5 - 7 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 l.h/kg, με επικρατέστερη τη νεφρική κάθαρση (> 70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς.

Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος αλβουμίνη (< 16 %-36% με την αλβουμίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες).

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διεισδύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογική πυκνότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού / πυκνότητας λαμβουδίνης στον ορό 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 0,12. Η πραγματική έκταση διείσδυσης ή σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

### Βιομετασχηματισμός

Το δραστικό τμήμα, η ενδοκυττάρια τριφωσφορική λαμβουδίνη, έχει παρατεταμένο τελικό χρόνο ημιζωής στο κύτταρο (16 έως 19 ώρες) συγκριτικά με την ημιπερίοδο ζωής της λαμβουδίνης στο πλάσμα (5 έως 7 ώρες). Σε 60 υγιείς ενήλικες εθελοντές, το Eprinivir 300 mg μία φορά την ημέρα έχει δείξει ότι είναι φαρμακοκινητικά ισοδύναμο σε σταθερές συνθήκες με το Eprinivir 150 mg δύο φορές την ημέρα ως προς τα AUC<sub>24</sub> και C<sub>max</sub> του ενδοκυττάριου τριφωσφορικού.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική κάθαρση αναλλοίωτη. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της λαμβουδίνης με άλλα φάρμακα, είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Αποβολή

Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με κάθαρση της κρεατινίνης κάτω από 50 ml/λεπτό αναφέρεται στην παράγραφο δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με τριμεθοπρίμη, συστατικό της κοτριμοξαζόλης, προκαλεί αύξηση 40% της έκθεσης της λαμβουδίνης σε θεραπευτικές δόσεις. Αυτό δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας εκτός αν ο ασθενής έχει επίσης νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.2). Η σύγχρονη χορήγηση κοτριμοξαζόλης με λαμβουδίνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

### Ειδικοί πληθυσμοί

**Παιδιά:** Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (περίπου 58-66%) μειώθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών. Στα παιδιά, η χορήγηση δισκίων, τα οποία χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με δισκία άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, οδήγησε σε υψηλότερη AUC<sub>∞</sub> και C<sub>max</sub> της λαμβουδίνης στο πλάσμα από ό,τι το πόσιμο διάλυμα, το οποίο χορηγήθηκε ταυτόχρονα με πόσιμα διαλύματα άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων. Τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα λαμβουδίνης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, επιτυγχάνουν έκθεση στη λαμβουδίνη στο πλάσμα εντός του εύρους τιμών που παρατηρούνται στους ενήλικες. Τα παιδιά που λαμβάνουν από στόματος δισκία λαμβουδίνης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν υψηλότερη έκθεση στη λαμβουδίνη στο πλάσμα από ό,τι τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα, διότι με τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου χορηγούνται υψηλότερες δόσεις σε mg/kg και η

φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου έχει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.2). Μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικό πληθυσμό τόσο με πόσιμο διάλυμα όσο και με δισκία έχουν δείξει ότι η χορήγηση μία φορά την ημέρα οδηγεί σε ισοδύναμη AUC<sub>0-24</sub> με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης δύο φορές την ημέρα.

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας < 3 μηνών. Στα νεογνά ηλικίας μίας εβδομάδας, η κάθαρση της λαμβουδίνης από του στόματος ήταν μειωμένη σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και αυτό οφείλεται στην ανώριμη νεφρική λειτουργία και στην μεταβλητή απορρόφηση. Γι' αυτό, για να επιτευχθεί παρόμοια έκθεση στο φάρμακο με εκείνη των ενηλίκων και παιδιών, μια κατάλληλη δόση για τα νεογνά είναι τα 4 mg/kg/ημέρα. Εκτιμήσεις από πειραματική διήθηση υποδεικνύουν ότι για να επιτευχθεί παρόμοια έκθεση στο φάρμακο με εκείνη των ενηλίκων και παιδιών, μια κατάλληλη δόση για παιδιά ηλικίας άνω των έξι εβδομάδων μπορεί να είναι τα 8 mg/kg/ημέρα.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής προέρχονται από 3 μελέτες φαρμακοκινητικής (PENTA 13, PENTA 15 και υπομελέτη φαρμακοκινητικής της μελέτης ARROW) στις οποίες συμμετείχαν παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Σύνοψη των τιμών της AUC (0-24) (μg.h/ml) της λαμβουδίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση και στατιστικές συγκρίσεις της από στόματος χορήγησης μία φορά και δύο φορές την ημέρα μεταξύ των μελετών**

Μελέτη	Ηλικιακή ομάδα	Λαμβουδίνη Χορήγηση 8 mg/kg μία φορά την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Λαμβουδίνη Χορήγηση 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Σύγκριση της χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα Μέση αναλογία GLS (90% CI)
ARROW Υπομελέτη Φαρμακοκινητικής Μέρος 1	3 έως 12 ετών (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 έως 12 ετών (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 έως 36 μηνών (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Στη μελέτη PENTA 15, η γεωμετρική μέση τιμή της AUC (0-24) (95% CI) της λαμβουδίνης στο πλάσμα των τεσσάρων συμμετεχόντων ηλικίας κάτω των 12 μηνών που μετέβησαν από σχήμα χορήγησης δύο φορές την ημέρα σε σχήμα χορήγησης μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1) είναι 10,31 (6,26, 17,0) μg.h/ml για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και 9,24 (4,66, 18,3) μg.h/ml για τη χορήγηση δύο φορές την ημέρα.

*Κύηση:* Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, ήταν παρόμοια εκείνης των μη εγκύων γυναικών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας με πειραματόζωα σε πολύ υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε σοβαρή τοξικότητα σε κανένα από τα μείζονα όργανα. Σε στάθμες πολύ υψηλών δόσεων, παρατηρήθηκαν ελάχιστες επιδράσεις στους δείκτες της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μια μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ουδετεροπενία.



Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, έδειξε δραστηριότητα σε μία *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στην δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονοτοξική σε δόσεις που έδωσαν πυκνότητες στο πλάσμα γύρω στις 40-50 φορές υψηλότερες από τις προβλεπόμενες κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιογόνος δράση της λαμβουδίνης δεν επιβεβαιώνεται με *in vivo* δοκιμές, το συμπέρασμα είναι ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονιδιοτοξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρισε τη ζιδοβουδίνη μόνη της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια στο συνδυασμό, διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεοσιδικού αναλόγου DNA σε πολλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση όσον αφορά τους ανθρώπους.

Μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους έδειξε ότι η λαμβουδίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη 20% w/v (3 g/15 ml)  
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας  
Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας  
Κιτρικό οξύ άνυδρο  
Προπυλενογλυκόλη  
Κιτρικό νάτριο  
Βελτιωτικό γεύσης φράουλα, τεχνητό  
Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα, τεχνητό  
Ύδωρ κεκαθαρισμένο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Το Πόσιμο Διάλυμα απορρίπτεται ένα μήνα μετά το πρώτο άνοιγμα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν 240 ml λαμβουδίνης 10 mg/ml σε λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά. Το κουτί περιέχει επίσης ένα εξάρτημα προσαρμογής της σύριγγας από πολυαιθυλένιο και μία δοσομετρική σύριγγα 10 ml για χρήση από το

στόμα, που αποτελείται από ένα κυλινδρικό σώμα από πολυπροπυλένιο (με διαβαθμίσεις ανά ml) και έμβολο από πολυαιθυλένιο.

Η δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από το στόμα, παρέχεται για ακριβή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης του πόσιμου διαλύματος. Οδηγίες χρήσης περιέχονται στη συσκευασία.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/015/002

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Αυγούστου 1996  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουλίου 2006

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**11 Ιουνίου 2020**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://ema.europa.eu>