

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte.

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte.

Hver filmdrasjert tablett inneholder lamivudin 150 mg.

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte.

Hver filmdrasjert tablett inneholder lamivudin 300 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte.

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, diamantformede tabletter med delestrek som er merket med "GX CJ7" på begge sidene.

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte.

Tablett, filmdrasjert.

Grå, diamantformede tabletter som er merket med "GX EJ7" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epivir er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av voksne og barn infisert av humant immunsviktvirus (HIV).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Epivir kan gis med eller uten mat.

For å være sikker på at hele dosen administreres, bør tablett(e) svelges hele.

Epivir er også tilgjengelig som mikstur til barn over 3 måneder og som veier mindre enn 14 kg eller for pasienter som ikke kan svelge tabletter (se pkt. 4.4).

Alternativt, for pasienter som ikke kan svelge tabletter, kan tablettene knuses og tilsettes en liten mengde halvfast mat eller drikke. Dette skal svelges umiddelbart (se pkt. 5.2).

Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg):

Anbefalt dosering av Epivir er 300 mg daglig. Dette kan gis som enten 150 mg to ganger daglig eller

300 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

300 mg tablett passer bare ved doseringer en gang daglig.

Barn (som veier mindre enn 25 kg):

Dosering i henhold til kroppsvekt anbefales for Epivir tabletter.

Barn som veier ≥ 20 til < 25 kg: Den anbefalte dosen er 225 mg daglig. Den kan gis som enten 75 mg (en halv 150 mg tablett) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablett) om kvelden, eller 225 mg (en og en halv 150 mg tablett) én gang daglig.

Barn som veier 14 til < 20 kg: Den anbefalte dosen er 150 mg daglig. Den kan gis som enten 75 mg (en halv 150 mg tablett) to ganger daglig, eller 150 mg (en hel 150 mg tablett) én gang daglig.

Barn fra tre måneders alder: Siden en nøyaktig dose ikke kan oppnåes med 300 mg tablett uten delestrek hos denne pasientpopulasjonen, er det anbefalt at Epivir 150 mg tablett med delestrek blir brukt og tilhørende instruksjoner for anbefalt dosering følges.

Barn under 3 måneder: De begrensede data som er tilgjengelige er utilstrekkelige til å kunne foreslå spesifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pasienter som endrer doseringsregimet fra to ganger daglig til én gang daglig skal ta den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer etter den siste to ganger daglig dosen og fortsette med den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. hver 24. time. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene ta den anbefalte to ganger daglig dosen ca. 24 timer etter den siste én gang daglig dosen.

Spesielle pasientpopulasjoner:

Eldre: Ingen spesifikke data finnes, men spesiell forsiktighet bør utvises i denne aldersgruppen pga aldersrelaterte endringer som reduksjon i nyrefunksjon og endringer i hematologiske parametere.

Nedsatt nyrefunksjon: Lamivudin-konsentrasjonene er forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Dosen bør derfor justeres ved å bruke miksturformuleringen av Epivir til pasienter hvor kreatinin clearance er lavere enn 30 ml/min (se tabeller).

Doseringsanbefalinger – Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg):

Kreatinin clearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥ 50	300 mg eller 150 mg	300 mg én gang daglig 150 mg to ganger daglig
30 til < 50	150 mg	150 mg én gang daglig
< 30	Da lavere doser enn 150 mg er nødvendig, anbefales bruk av mikstur.	
15 til < 30	150 mg	100 mg én gang daglig
5 til < 15	150 mg	50 mg én gang daglig
< 5	50 mg	25 mg én gang daglig

Det foreligger ikke data for bruk av lamivudin hos barn med nedsatt nyrefunksjon. Basert på antakelse om at kreatinin clearance og lamivudin clearance er korrelert på tilsvarende måte hos barn som hos voksne, anbefales det at dosen til barn med nedsatt nyrefunksjon reduseres i henhold til deres kreatinin clearance med samme forhold som hos voksne. Epivir 10 mg/ml mikstur kan være den mest hensiktsmessige formuleringen for å oppnå den anbefalte vedlikeholdsdosen for pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Doseringsanbefalinger – barn fra minst 3 måneder og som veier mindre enn 25 kg:

Kreatinin clearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥ 50	8 mg/kg eller 4 mg/kg	8 mg/kg én gang daglig 4 mg/kg to ganger daglig
30 til < 50	4 mg/kg	4 mg/kg én gang daglig
15 til < 30	4 mg/kg	2,6 mg/mg én gang daglig
5 til < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg én gang daglig
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg én gang daglig

Nedsatt leverfunksjon: Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke signifikant påvirkes ved nedsatt leverfunksjon. Basert på disse dataene er det ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Epivir anbefales ikke brukt som monoterapi.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er terminal plasma halveringstid for lamivudin økt på grunn av redusert clearance, derfor bør dosen justeres (se pkt. 4.2).

Trippelbehandling med nukleosidanaloger: En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når lamivudin ble brukt i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat og abakavir, samt med tenofovirdisoproksilfumarat og didanosin som én gang daglig doseringsregime.

Opportunistiske infeksjoner: Pasienter som får Epivir eller andre antiretrovirale midler kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjonen, og bør derfor forbli under tett klinisk observasjon av lege med erfaring i behandling av pasienter med HIV-relaterte sykdommer.

Pankreatitt: Pankreatitt har i sjeldne tilfeller forekommet. Der er imidlertid usikkert om disse tilfellene skyldtes den antiretrovirale behandlingen eller den underliggende HIV-infeksjonen. Behandlingen med Epivir skal avsluttes umiddelbart dersom kliniske tegn, symptomer eller laboratorieverdier kan gi mistanke om pankreatitt.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for

nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Vekt og metabolske parametre: Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Lever sykdom: Om lamivudin brukes samtidig for behandling av HIV og HBV, er ytterligere informasjon relatert til bruken av lamivudin i behandling av hepatitt B infeksjon tilgjengelig i SPC for Zeffix.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Om Epivir seponeres hos pasienter ko-infisert med hepatitt B virus, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se SPC for Zeffix).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon: I en studie med pediatriske pasienter (se pkt 5.1 ARROW studien), ble det rapportert lavere forekomst av virologisk suppresjon og hyppigere viral resistens hos barn som fikk Epivir mikstur sammenlignet med de som fikk tabletter. Hos barn bør Epivir tabletter fortrinnsvis benyttes når det er mulig.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Interaksjoner: Epivir bør ikke tas med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin (se pkt. 4.5).

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for intraksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Sannsynligheten for metabolske interaksjoner er lav på grunn av begrenset metabolisme og plasmaproteinbinding, samt nesten fullstendig renal clearance.

Samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol 160 mg/800 mg gir 40 % økning i lamivudin eksponering, p.g.a trimetoprimkomponenten; sulfametoksazolkomponenten interagerer ikke. Med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon, er imidlertid ikke dosejustering av lamivudin nødvendig (se pkt. 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol. Når samtidig bruk er nødvendig må pasienten monitoreres klinisk. Samtidig bruk av lamivudin sammen med høye doser trimetoprim-sulfametoksazol for behandling av *Pneumocystis carinii* pneumoni (PCP) og toksoplasmose bør unngås.

Muligheten for interaksjoner med andre legemidler som gis samtidig bør vurderes, særlig når hovedvei for eliminering er aktiv renal sekresjon via kationtransportsystemet, som f.eks trimetoprim. Andre legemidler (for eksempel ranitidin, cimetidin) utskilles kun delvis via denne mekanismen og er vist at ikke interagerer med lamivudin. Nukleosidanalogene (for eksempel didanosin) elimineres ikke via denne mekanismen (som zidovudin), og det er lite sannsynlig at disse vil interagere med lamivudin.

En liten økning i C_{max} (28 %) ble observert for zidovudin når det ble gitt sammen med lamivudin, men den totale eksponeringen (AUC) var ikke signifikant endret. Zidovudin har ingen innvirkning på farmakokinetikken til lamivudin (se pkt. 5.2).

På grunn av likheter bør ikke Epivir administreres samtidig med andre cytidinanaloger som emtricitabin. Epivir skal heller ikke tas sammen med noen andre legemidler som inneholder lamivudin (se pkt. 4.4).

In vitro lamivudin hemmer den intracellulære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin. Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Da lamivudin ikke metaboliseres via CYP3A, er interaksjon med legemidler som metaboliseres via dette systemet (f.eks. proteasehemmere) lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når man beslutter å bruke antiretroviral behandling av HIV infeksjon hos gravide kvinner, og som følge av dette reduserer risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, må man som en generell regel ta med i betraktningen både data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinner. Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig embryodød hos kaniner men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Det har blitt sett overføring via placenta av lamivudin hos mennesker.

Data fra gravide kvinner, med utfall av mer enn 1000 eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser og føto/neonatal-toksisitet. Epivir kan brukes i løpet av graviditet hvis det er klinisk nødvendig. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

Hos pasienter som også er infisert med hepatitt og blir behandlet med lamivudin og som deretter blir gravide bør det foretas en vurdering om sannsynligheten for å få tilbakefall av hepatitt ved behandlingsavbrudd.

Mitokondriell dysfunksjon:

Nukleosid-og nukleotidanaloger har blitt vist *in vitro* og *in vivo* å forårsake en varierende grad av mitokondriell skade. Det har vært rapporter om mitokondriell dysfunksjon hos spedbarn *eksponert in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Etter peroral administrasjon ble lamivudin utskilt i morsmelk i samme konsentrasjoner som de som er funnet i serum. Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for HIV, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for HIV svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn, for å unngå overføring av HIV til barnet.

Fertilitet

Dyrestudier viste at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ingen studier om påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er gjort.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært rapportert ved behandling av HIV-infeksjon med Epivir.

Bivirkningene der det kan anses som en mulighet for at de har sammenheng med behandlingen er listet opp under, etter kroppssystem, organ klassifisering og hyppighet. Hyppighet er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni

Svært sjeldne: Aplasi av røde blodlegemer

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært sjeldne: Laktacidose

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, søvnløshet

Svært sjeldne: Perifer neuropati (eller parestesi)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Hoste, nesesyntomer

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast, magesmerter eller kramper, diaré

Sjeldne: Pankreatitt, økning i serumamylase

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT)

Sjeldne: Hepatitt

Hud -og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, alopeci

Sjeldne: Angioødem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, muskelsykdommer

Sjeldne: Rhabdomyolyse

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet

Vanlige: Tretthet, utilpasshet, feber

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

1206 HIV-infiserte pediatrike pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677). Av disse fikk 669 pasienter abakavir og lamivudin enten en eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatrike pasienter som ble dosert en eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Administrering av lamivudin i veldig høye doser i akutte dyrestudier resulterte ikke i noen organotoksisitet. Det foreligger kun begrensede data vedrørende konsekvenser ved innføring av akutte overdoser hos mennesker. Det har ikke forekommet dødelige tilfeller, og pasientene kom seg igjen. Ingen spesielle tegn eller symptomer ble sett som følge av slik overdose.

Hvis overdosering inntreffer bør pasienten overvåkes og nødvendig standard støttebehandling gis. Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes i behandling av overdosering, men dette er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosidanalogue, ATC-kode J05AF05.

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue som har aktivitet mot humant immunsvikt virus (HIV) og hepatitt B

virus (HBV). Det metaboliseres intracellulært til den aktive enheten lamivudin-5-trifosfat. Dets hovedvirkningsmekanisme er kjedeterminering av HIV revers-transkripsjon. Trifosfaten har selektiv hemmende effekt på HIV-1 og HIV-2 replikasjon *in vitro*; den er også aktiv mot zidovudin-resistente kliniske isolater av HIV. Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

HIV-1 resistens mot lamivudin involverer utvikling av en M184V aminosyre forandring nær aktivitetssenteret for viral revers transkriptase (RT). Denne varianten oppstår både *in vitro* og i HIV-1 infiserte pasienter som får lamivudin-inneholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter viser sterkt redusert følsomhet for lamivudin og viser forminskert viral replikasjons kapasitet *in vitro*. *In vitro* studier indikerer at zidovudin-resistente virus isolater kan bli zidovudin-følsomme når de samtidig utvikler resistens mot lamivudine. Klinisk relevans av slike funn er allikevel ikke godt definert.

In vitro data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige.

Kryssresistens med hensyn på M184V RT er begrenset innen nukleosidhemmer-gruppen av antiretrovirale midler. Zidovudin og lamivudin opprettholder sine antiretrovirale aktiviteter mot lamivudin-resistente HIV-1. Abakavir opprettholder sin antiretrovirale aktivitet mot lamivudin-resistente HIV-1, og maskerer kun M184V mutasjonen. M184V RT mutanten viser en <4 ganger økning i følsomhet mot didanosin; den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. *In vitro* følsomhetstesting har ikke blitt standardisert og resultater kan variere ut fra metodologiske faktorer.

Lamivudin viser lav cytotoksisitet overfor perifere blodlymfocytter, etablerte lymfocytter og monocytt-makrofag cellelinjer, og overfor flere benmargstamceller *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske forsøk har lamivudin i kombinasjon med zidovudin blitt vist å redusere HIV-1 viral mengde og øke CD4-celle tall. Kliniske endepunktsdata indikerer at lamivudin i kombinasjon med zidovudin, resulterer i en signifikant reduksjon i risiko for sykdomsutvikling eller mortalitet.

Bevis fra kliniske studier viser at lamivudin pluss zidovudin forsinker tilsynekomst av zidovudin resistente isolater i individer som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling.

Lamivudin har blitt vidt brukt som en komponent i antiretroviral kombinasjonsbehandling med andre retrovirale midler av samme gruppe (nukleoside reverstranskriptase hemmere) eller andre grupper (proteasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptase hemmere).

Klinisk utprøving hos pediatriske pasienter som fikk lamivudin med andre antiretrovirale legemidler (abakavir, nevirapin /efavirenz eller zidovudin) har vist at resistensprofilene som ble observert hos pediatriske pasienter er lik den som ble funnet hos voksne, med hensyn til påviste genotypiske substitusjoner og deres relative frekvens.

Barn som fikk lamivudin mikstur samtidig med andre antiretrovirale orale miksturer i kliniske studier utviklet virusresistens oftere enn barn som fikk tabletter (se beskrivelsen av klinisk erfaring hos pediatrisk populasjon (ARROW studien) og pkt 5.2).

Multipel antiretroviral terapi som inneholder lamivudin har vist seg å være effektivt hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale midler, likeså hos pasienter som viser virus med M184V mutasjoner.

Sammenhengen mellom *in vitro* følsomhet av HIV overfor lamivudin og klinisk respons mot behandling som inneholder lamivudin fortsetter å være under utforskning.

Ved en dose på 100 mg en gang daglig har lamivudin også vist seg å være effektiv i behandlingen av voksne pasienter med kronisk HBV-infeksjon (for detaljer om kliniske studier, se forskrivningsinformasjon for Zeffix). Allikevel har behandling av HIV-infeksjon kun vist seg å være effektiv med en daglig dose på 300 mg (i kombinasjon med andre retrovirale midler).

Lamivudin har ikke blitt spesielt undersøkt hos HIV-pasienter som også er infisert med HBV.

Dosering én gang daglig (300 mg én gang daglig): en klinisk studie har vist tilsvarende effekt ved behandlingsregimene med Epivir dosert én gang daglig, og Epivir dosert to ganger daglig. Disse resultatene er oppnådd i en antiretroviral-naiv pasientgruppe, hovedsakelig med asymptomatiske HIV-infiserte pasienter (CDC nivå A).

Pediatrisk populasjon:

En randomisert sammenligning av behandling en gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av HIV-infiserte pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert i henhold til vektbasert doseringsanbefalinger i Verdenshelse organisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering en gang daglig med abakavir og lamivudin i minst 96 uker. Fra denne studien finnes det ikke kliniske data for barn yngre enn 1 år. Sammendrag av resultatene vises i tabellen nedenfor:

Virologisk respons basert på plasma HIV-1 RNA færre enn 80 kopier/ml ved Uke 48 og Uke 96 for en gang daglig versus to ganger daglig abakavir + lamivudin randomiseringen i ARROW (Observed Analysis)

	To ganger daglig N (%)	En gang daglig N (%)
Uke 0 (Etter ≥36 uker med behandling)		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % to + 1,9 %), p=0,16	
Uke 48		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % to +5,2 %), p=0,65	
Uke 96		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % to +4,7 %), p=0,52	

I en farmakokinetikk studie (PENTA 15) med fire personer under 12 måneder gamle hvor

virusinfeksjonen var under kontroll, ble behandlingen byttet fra abakavir pluss lamivudin mikstur to ganger daglig til en gang daglig. Tre av personene hadde ikke målbar virusmengde og en hadde plasma HIV-RNA på 900 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke observert noe som forårsaket bekymring angående sikkerheten hos disse individene.

Det ble vist at gruppen som fikk abakavir+lamivudin en gang daglig ikke fikk bedre resultater (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en pre-spesifisert non-inferiority margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved Uke 48 og også ved Uke 96 (sekundært endepunkt) og alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritymarginen. Analyser av subgrupper for heterogenitet mellom en versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferiority uavhengig av analyse metode.

På tidspunktet for randomisering av doseringen til én gang daglig kontra to ganger daglig (uke 0), hadde pasientene som fikk tabletter en høyere suppresjonsrate på virusload enn de som hadde fått andre oppløsningsformuleringer på noe som helst tidspunkt. Disse forskjellene ble observert i hver av de ulike aldersgruppene som ble studert. Denne forskjellen i suppresjonsrate mellom tabletter og oppløsninger vedvarte gjennom uke 96 med doseringen én gang daglig

Andel av pasienter i én gang daglig mot to ganger daglig abakavir + lamivudin randomisering av ARROW med plasma HIV-1 RNA <80 kopier /ml: subgruppeanalyse av formulering

	To ganger daglig Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml: n/N (%)
Uke 0 (etter 36 uker med behandling)		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle tablettbaserte behandlinger	236/305 (77)	222/305 (73)
Uke 96		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle tablettbaserte behandlinger	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiske resistensanalyser ble utført på prøver med plasma HIV-1 RNA > 1000 kopier/ml. Flere tilfeller av resistens ble funnet blant pasienter som hadde fått lamivudin oppløsning, i kombinasjon med andre antiretrovirale oppløsninger, sammenlignet med de som fikk tilsvarende doser av tabletter. Dette er i tråd med lavere forekomst av antiviral suppresjon observert hos disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lamivudin absorberes godt fra mage-tarmkanalen, og biotilgjengeligheten av oral lamivudin hos voksne er normalt mellom 80 og 85 %. Etter oral administrering er gjennomsnittlig tid (t_{max}) til maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) omtrent en time. Basert på data derivert fra en studie med friske frivillige, ved terapeutisk dose på 150 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{max} og C_{min} av lamivudin i plasma henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Det gjennomsnittlige (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer er 4,7 µg.t/ml (18 %). Ved terapeutisk dose på 300 mg én gang daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{max} , C_{min} og 24t AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg.t/ml (21 %).

150 mg-tabletten er bioekvivalent og doseproporsjonal med 300 mg-tabletten med tanke på AUC_{∞} , C_{max} og t_{max} . Administrering av Epivir tabletter er bioekvivalent med Epivir mikstur med tanke på

AUC_{∞} og C_{\max} hos voksne. Absorpsjonsforskjeller er sett mellom voksne og pediatriske pasientpopulasjoner (se Spesielle pasientpopulasjoner).

Lamivudin sammen med mat, resulterer i en forsinkelse i t_{\max} og en lavere C_{\max} (reduksjon på 47 %). Men mengden (basert på AUC) absorbert lamivudin endres ikke.

Administrering av knuste tabletter sammen med en liten mengde halvfast mat eller drikke forventes ikke å ha innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten, og det forventes derfor heller ikke innvirkning på den kliniske effekten. Denne konklusjonen er basert på farmakokinetiske og fysiokjemiske data som forutsetter at pasienten knuser og overfører 100 % av tablettene og inntar dette umiddelbart.

Samtidig administrering av zidovudin gir en 13 % økning i eksponering av zidovudin og en 28 % økning i maksimalt plasmanivå. Dette anses ikke å være signifikant for pasientsikkerhet, og dosejusteringer er derfor ikke nødvendig.

Distribusjon

Intravenøse studier har vist at gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 1,3 l/kg. Den observerte halveringstid for eliminering er 5 til 7 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, med hovedsakelig renal utskillelse (>70 %) via kationtransportsystemet.

Lamivudin har lineær kinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser begrenset binding til det viktigste plasmaproteinet albumin (<16 %–36 % til serumalbumin i *in vitro* studier).

Begrensede data viser at lamivudin penetrerer sentralnervesystemet og går over i cerebrospinalvæsken (CSF). Gjennomsnittlig forhold mellom CSF/serum nivå av lamivudinkonsentrasjon 2–4 timer etter oral administrasjon var omtrent 0,12. Den samme grad av penetrasjon eller sammenhengen med noen klinisk effekt er ukjent.

Biotransformasjon

Den aktive enheten, intracellulær lamivudintrifosfat, har forlenget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer) sammenlignet med lamivudins halveringstid i plasma (5 til 7 timer). I 60 friske, voksne frivillige, er det vist at Epivir 300 mg en gang daglig er farmakokinetisk ekvivalent ved steady-state med Epivir 150 mg to ganger daglig med tanke på intracellulær trifosfat AUC_{24} og C_{\max} .

Lamivudin utskilles hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Sannsynligheten for metabolske interaksjoner mellom lamivudin og andre legemidler er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5–10 %) og lav proteinbindingsgrad.

Eliminasjon

Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at elimineringen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Et anbefalt doseringsregime til pasienter med creatinin clearance lavere enn 50 ml/min er vist under doseringsavsnittet (se pkt. 4.2).

En interaksjon med trimetoprim, et av innholdsstoffene i trimetoprim-sulfa, fører til en 40 % økning i lamivudin eksponering ved terapeutiske doser. Dette krever ikke dosejustering med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5 og pkt. 4.2). Administrering av trimetoprim-sulfa sammen med lamivudin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon må vurderes nøye.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn: Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin (ca. 58–66 %) var redusert hos barn under 12 år. Hos barn førte administrasjon av tabletter gitt samtidig med andre antiretrovirale tabletter til høyere plasma lamivudin AUC_{∞} og C_{\max} enn mikstur gitt samtidig med andre antiretrovirale miksturer. Barn som fikk lamivudin mikstur i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde plasma lamivudin

eksponering innenfor samme verdioråde som den sett hos voksne. Barn som fikk lamivudin orale tabletter i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde høyere plasma lamivudin eksponering enn barn som fikk mikstur fordi høyere mg/kg doser blir administrert med tablettformuleringen og tablettformuleringen har høyere biotilgjengelighet (se pkt. 4.2). Pediatriske farmakokinetikk studier med både mikstur og tablettformuleringene har vist at dosering en gang daglig fører til lik AUC₀₋₂₄ som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen.

Det er begrensede farmakokinetikkdata for pasienter under tre måneders alder. Hos en uke gamle nyfødte var lamivudin oral clearance redusert når det ble sammenlignet med pediatriske pasienter og dette skyldes sannsynligvis umoden nyrefunksjon og variabel absorpsjon. Derfor, for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn er en passende dose til nyfødte 4 mg/kg/dag.

Glomerulusfiltrasjonsestimater antyder at for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn, kan en passende dose for barn fra og med seks uker være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetikkdata hentet fra 3 farmakokinetikkstudier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudien) med barn under 12 år. Dataene vises i tabellen nedenfor:

Sammendrag av ”Steady-State” plasma lamivudin AUC (0-24) (µg.t/ml) og statistiske sammenligninger for en og to ganger daglig administreringen på tvers av studier

Studie	Aldersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg dosering en gang daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)	Lamivudin 4 mg/kg dosering to ganger daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)	En versus to ganger daglig sammenligning Geometrisk gjennomsnitt (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 til 12 år (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

I PENTA 15-studien er den geometriske gjennomsnittlige plasma AUC(0-24) (95 % CI) for lamivudin for fire personer under 12 måneder som byttet fra to ganger daglig til en gang daglig, 10,31 (6,26, 17,0) µg.t/ml for en gang daglig dosering og 9,24 (4,66, 18,3) µg.t/ml for to ganger daglig dosering.

Graviditet: Etter oral administrering var lamivudins farmakokinetikk hos gravide sent i svangerskapet den samme som hos ikke-gravide kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av høye doser lamivudin i toksisitetstudier på dyr ble ikke assosiert med noen omfattende organotoksitet. Ved de høyeste doseringsnivåene ble mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon sett sammen med enkelte reduksjoner i levervekt. Klinisk relevante effekter notert var reduksjon i antall røde blodceller og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagent i bakterietester, men som for mange andre nukleosidanaloger, viste det aktivitet i en *in vitro* cytogenisitetstest og muse-lymfomtesten. Lamivudin var ikke gentoksisk *in vivo* ved doser som ga plasmakonsentrasjoner rundt 40–50 ganger høyere enn de forventede kliniske plasmanivåer. Da *in vitro* mutagen aktivitet av lamivudin ikke kunne bekreftes i *in vivo* tester, konkluderes det med at lamivudin ikke utgjør noen gentoksisk risiko for pasienter som behandles.

En transplacental gentoksisitetstudie gjennomført på aper sammenliknet zidovudin alene med kombinasjonen av zidovudin og lamivudin ved human-ekvivalente eksponeringer. Studien viste at

fostre eksponert *in utero* for kombinasjonen opprettholdt et høyere nivå av nukleosid analogt-DNA inkorporert i multiple føtale organer, og beviste at telomerer forkortes mer enn hos dem eksponert for zidovudin alene. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Resultatene fra langtids- karsinogensitetsstudier på rotter og mus viste ikke noe karsinogent potensiale av betydning for mennesker.

En fertilitetsstudie hos rotter har vist at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hannkjønn eller hunnkjønn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Polysorbat 80

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Svart jernoksid (E172)

Makrogol

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte

HDPE plastbokser: 5 år

PVC/aluminiumfolie blisterpakker: 2 år

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte

HDPE plastbokser: 3 år

PVC/aluminiumfolie blisterpakker: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Barnesikret HDPE plastbokser eller PVC/aluminiumfolie blisterpakker som hver inneholder 60 tabletter.

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Barnesikret HDPE plastbokser eller PVC/aluminiumfolie blisterpakker som hver inneholder 30 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/96/015/001 (Plastbokser)
EU/1/96/015/004 (Blisterpakker)

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/96/015/003 (Plastbokser)
EU/1/96/015/005 (Blisterpakker)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Epivir 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. august 1996
Dato for siste fornyelse: 28. juli 2006

Epivir 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2001
Dato for siste fornyelse: 28. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 10 mg lamivudin.

Hjelpestoffer(er) med kjent effekt:

Sukrose 20 % (3g/15ml)

Metylparahydroksybenzoat

Propylparahydroksybenzoat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epivir er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av voksne og barn infisert av humant immunsviktvirus (HIV).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Epivir kan gis med eller uten mat.

Epivir er også tilgjengelig som tablett for pasienter som veier minst 14 kg (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke kan svelge tablett, kan tablett(e) knuses og tilsettes en liten mengde halvfast mat eller drikke, som skal svelges umiddelbart (se pkt. 5.2).

Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg):

Anbefalt dosering av Epivir er 300 mg daglig. Dette kan gis som enten 150 mg (15 ml) to ganger daglig eller 300 mg (30 ml) en gang daglig (se pkt. 4.4).

Barn (som veier mindre enn 25 kg):

Barn fra 1 år: Anbefalt dosering er 4 mg/kg to ganger daglig, eller 8 mg/kg én gang daglig opp til maksimum 300 mg daglig (30 ml).

Barn fra tre måneder til 1 år: Anbefalt dose er 4 mg/kg to ganger daglig. Hvis behandling to ganger daglig ikke er gjennomførbart, kan dosering én gang daglig (8 mg/kg/dag) vurderes. Det må tas i betraktning at data for behandling én gang daglig er svært begrenset i denne populasjonen (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Barn under 3 måneder: De begrensede data som er tilgjengelige er utilstrekkelig til å kunne foreslå spesifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pasienter som endrer doseringsregimet fra to ganger daglig til én gang daglig skal ta den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer etter den siste to ganger daglig dosen og fortsette med den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. hver 24. time. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene ta den anbefalte to ganger daglig dosen ca. 24 timer etter den siste én gang daglig dosen.

Spesielle pasientpopulasjoner:

Eldre: Ingen spesifikke data finnes, men spesiell forsiktighet bør utvises i denne aldersgruppen pga aldersrelaterte endringer som reduksjon i nyrefunksjon og endringer i hematologiske parametere.

Nedsatt nyrefunksjon: Lamivudin-konsentrasjonene er forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance. Dosen bør derfor justeres (se tabeller).

Doseringsanbefalinger – Voksne, ungdom og barn (som veier minst 25 kg):

Kreatinin clearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥ 50	300 mg (30 ml) eller 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) én gang daglig 150 mg (15 ml) to ganger daglig
30 til <50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) én gang daglig
15 til <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) én gang daglig
5 til <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) én gang daglig
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) én gang daglig

Det foreligger ikke data for bruk av lamivudin hos barn med nedsatt nyrefunksjon. Basert på antakelse om at kreatinin clearance og lamivudin clearance er korrelert på tilsvarende måte hos barn som hos voksne, anbefales det at dosen til barn med nedsatt nyrefunksjon reduseres i henhold til deres kreatinin clearance med samme forhold som hos voksne.

Doseringsanbefalinger – barn minst 3 måneder gamle og som veier mindre enn 25 kg):

Kreatinin clearance (ml/min)	Første dose	Vedlikeholdsdose
≥ 50	8 mg/kg eller 4 mg/kg	8 mg/kg én gang daglig 4 mg/kg to ganger daglig
30 til < 50	4 mg/kg	4 mg/kg én gang daglig
15 til < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg én gang daglig
5 til < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg én gang daglig
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg én gang daglig

Nedsatt leverfunksjon: Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke signifikant påvirkes ved nedsatt leverfunksjon. Basert på disse dataene er det ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for

seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Epivir anbefales ikke brukt som monoterapi.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er terminal plasma halveringstid for lamivudin økt på grunn av redusert clearance, derfor bør dosen justeres (se pkt. 4.2).

Trippelbehandling med nukleosidanaloger: En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når lamivudin ble brukt i kombinasjon med tenofoviridisoproksilfumarat og abakavir, samt med tenofoviridisoproksilfumarat og didanosin som én gang daglig doseringsregime.

Opportunistiske infeksjoner: Pasienter som får behandling med Epivir eller andre antiretrovirale midler kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjonen, og bør derfor forbli under tett klinisk observasjon av lege med erfaring i behandling av pasienter med HIV-relaterte sykdommer.

Pankreatitt: Pankreatitt har i sjeldne tilfeller forekommet. Det er imidlertid usikkert om disse tilfellene skyldtes den antiretrovirale behandlingen eller den underliggende HIV-infeksjonen. Behandlingen med Epivir skal avsluttes umiddelbart dersom kliniske tegn, symptomer eller laboratorie-verdier kan gi mistanke om pankreatitt.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Vekt og metabolske parametre: Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Leversykdom: Om lamivudin brukes samtidig for behandling av HIV og HBV, er ytterligere informasjon relatert til bruken av lamivudin i behandling av hepatitt B infeksjon tilgjengelig i SPC for Zeffix.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Om Epivir seponeres hos pasienter ko-infisert med hepatitt B virus, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se SPC for Zeffix).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer : Diabetespasienter må informeres om at hver dose (150 mg = 15 ml) inneholder 3 g sukker.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Epivir inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat. Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Pediatrisk populasjon: I en studie med pediatriske pasienter (se pkt 5.1 ARROW studien), ble det rapportert lavere forekomst av virologisk suppresjon og hyppigere viral resistens hos barn som fikk Epivir mikstur sammenlignet med de som fikk tabletter. Hos barn bør Epivir tabletter fortrinnsvis benyttes når det er mulig.

Osteonekrose: Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

Interaksjoner: Epivir bør ikke tas med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin (se pkt. 4.5).

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Sannsynligheten for metabolske interaksjoner er lav på grunn av begrenset metabolisme og plasmaproteinbinding, samt nesten fullstendig renal clearance.

Samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol 160 mg/800 mg gir 40 % økning i lamivudin eksponering, p.g.a trimetoprimkomponenten; sulfametoksazolkomponenten interagerer ikke. Med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon, er imidlertid ikke dosejustering av lamivudin nødvendig (se pkt. 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol. Når samtidig bruk er nødvendig må pasienten monitoreres klinisk. Samtidig bruk av lamivudin sammen med høye doser trimetoprim-sulfametoksazol for behandling av *Pneumocystis carinii* pneumoni (PCP) og toksoplasmose bør unngås.

Muligheten for interaksjoner med andre legemidler som gis samtidig bør vurderes, særlig når hovedvei

for eliminasjon er aktiv renal sekresjon via kationtransportsystemet, som f.eks trimetoprim. Andre legemidler (for eksempel ranitidin, cimetidin) utskilles kun delvis via denne mekanismen og er vist at ikke interagerer med lamivudin. Nukleosidanalogene (for eksempel didanosin) elimineres ikke via denne mekanismen (som zidovudin), og det er lite sannsynlig at disse vil interagere med lamivudin.

En liten økning i C_{\max} (28 %) ble observert for zidovudin når det ble gitt sammen med lamivudin, men den totale eksponeringen (AUC) var ikke signifikant endret. Zidovudin har ingen innvirkning på farmakokinetikken til lamivudin (se pkt. 5.2).

På grunn av likheter bør ikke Epivir administreres samtidig med andre cytidinanaloger som emtricitabin. Epivir skal heller ikke tas sammen med noen andre legemidler som inneholder lamivudin (se pkt. 4.4).

In vitro lamivudin hemmer den intracellulære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin. Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Da lamivudin ikke metaboliseres via CYP3A, er interaksjon med legemidler som metaboliseres via dette systemet (f.eks. proteasehemmere) lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når man beslutter å bruke antiretroviral behandling av HIV infeksjon hos gravide kvinner, og som følge av dette reduserer risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, må man som en generell regel ta med i betraktningen både data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinner. Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig embryodød hos kaniner men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Det har blitt sett overføring via placenta av lamivudin hos mennesker.

Data fra gravide kvinner, med utfall av mer enn 1000 eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser og føto/neonatal-toksisitet. Epivir kan brukes i løpet av graviditet hvis det er klinisk nødvendig. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

Hos pasienter som også er infisert med hepatitt og blir behandlet med lamivudin og som deretter blir gravide bør det foretas en vurdering om sannsynligheten for å få tilbakefall av hepatitt ved behandlingsavbrudd.

Mitokondriell dysfunksjon:

Nukleosid-og nukleotidanaloger har vist *in vitro* og *in vivo* å forårsake en varierende grad av mitokondriell skade. Det har vært rapporter om mitokondriell dysfunksjon hos spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Etter peroral administrasjon ble lamivudin utskilt i morsmelk i samme konsentrasjoner som de som er funnet i serum. Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for HIV, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for HIV svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn, for å unngå overføring av HIV til barnet.

Fertilitet

Dyrestudier viste at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ingen studier om påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er gjort.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært rapportert ved behandling av HIV-infeksjon med Epivir.

Bivirkningene der det kan anses som en mulighet for at de har sammenheng med behandlingen er listet opp under, etter kroppssystem, organ klassifisering og hyppighet. Hyppighet er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni

Svært sjeldne: Aplasi av røde blodlegemer

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært sjeldne: Laktacidose

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, søvnløshet

Svært sjeldne: Perifer neuropati (eller parestesi)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Hoste, nesesyntomer

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast, magesmerter eller kramper, diaré

Sjeldne: Pankreatitt, økning i serumamylase

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT)

Sjeldne: Hepatitt

Hud -og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, alopeci

Sjeldne: Angioødem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, muskelsykdommer

Sjeldne: Rhabdomyolyse

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet

Vanlige: Tretthet, utilpasshet, feber.

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også

rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

1206 HIV-infiserte pediatriiske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677). Av disse fikk 669 pasienter abakavir og lamivudin enten en eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatriiske pasienter som ble dosert en eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Administrering av lamivudin i veldig høye doser i akutte dyrestudier resulterte ikke i noen organotoksisitet. Det foreligger kun begrensede data vedrørende konsekvenser ved innføring av akutte overdoser hos mennesker. Det har ikke forekommet fatale tilfeller, og pasientene kom seg igjen. Ingen spesielle tegn eller symptomer ble sett som følge av slik overdose.

Hvis overdose inntreffer bør pasienten overvåkes og nødvendig standard støttebehandling gis. Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes i behandling av overdosering, men dette er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosidanalogue, ATC-kode J05AF05.

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue som har aktivitet mot humant immunsviktvirus (HIV) og hepatitt B virus (HBV). Det metaboliseres intracellulært til den aktive enheten lamivudin-5-trifosfat. Dets hovedvirkningsmekanisme er kjedeterminering av HIV revers-transkripsjon. Trifosfaten har selektiv hemmende effekt på HIV-1 og HIV-2 replikasjon *in vitro*; den er også aktiv mot zidovudin-resistente kliniske isolater av HIV. Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

HIV-1 resistens mot lamivudin involverer utvikling av en M184V aminosyre forandring nær aktivitetssenteret for viral revers transkriptase (RT). Denne varianten oppstår både *in vitro* og i HIV-1 infiserte pasienter som får lamivudin-inneholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter viser sterkt redusert følsomhet for lamivudin og viser forminskert viral replikasjons kapasitet *in vitro*. *In vitro* studier indikerer at zidovudin-resistente virus isolater kan bli zidovudin-følsomme når de samtidig utvikler resistens mot lamivudine. Klinisk relevans av slike funn er allikevel ikke godt definert.

In vitro data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige.

Kryssresistens med hensyn på M184V RT er begrenset innen nukleosidhemmer-gruppen av antiretrovirale midler. Zidovudin og lamivudin opprettholder sine antiretrovirale aktiviteter mot lamivudin-resistente HIV-1. Abakavir opprettholder sin antiretrovirale aktivitet mot lamivudin-resistente HIV-1, og maskerer kun M184V mutasjonen. M184V RT mutanten viser en <4 ganger økning i følsomhet mot didanosin; den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. *In vitro* følsomhetstesting har ikke blitt standardisert og resultater kan variere ut fra metodologiske faktorer.

Lamivudin viser lav cytotoxicitet overfor perifere blodlymfocytter, etablerte lymfocytter og monocytt-makrofagceller, og overfor flere benmargstamceller *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske forsøk har lamivudin i kombinasjon med zidovudin blitt vist å redusere HIV-1 viral mengde og øke CD4-celle tall. Kliniske endepunktsdata indikerer at lamivudin i kombinasjon med zidovudin, resulterer i en signifikant reduksjon i risiko for sykdomsutvikling eller mortalitet.

Bevis fra kliniske studier viser at lamivudin pluss zidovudin forsinker tilsynekomst av zidovudin resistente isolater i individer som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling.

Lamivudin har blitt vidt brukt som en komponent i antiretroviral kombinasjonsbehandling med andre retrovirale midler av samme gruppe (nukleoside reverstranskriptase hemmere) eller andre grupper (proteasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptase hemmere).

Klinisk utprøving hos pediatriske pasienter som fikk lamivudin med andre antiretrovirale legemidler (abakavir, nevirapin /efavirenz eller zidovudin) har vist at resistensen som ble observert hos pediatriske pasienter er lik den som ble funnet hos voksne, i form av genotypiske substitusjoner som ble oppdaget og deres relative frekvens.

Barn som fikk lamivudin mikstur samtidig med andre antiretrovirale orale miksturer i kliniske studier utviklet virusresistens oftere enn barn som fikk tabletter (se beskrivelsen av klinisk erfaring hos pediatrisk populasjon (ARROW studien) og pkt 5.2).

Multipel antiretroviral terapi som inneholder lamivudin har vist seg å være effektivt hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale midler, likeså hos pasienter som viser virus med M184V mutasjoner.

Sammenhengen mellom *in vitro* følsomhet av HIV overfor lamivudin og klinisk respons mot behandling som inneholder lamivudin fortsetter å være under utforskning.

Ved en dose på 100 mg en gang daglig har lamivudin også vist seg å være effektiv i behandlingen av voksne pasienter med kronisk HBV-infeksjon (for detaljer om kliniske studier, se forskrivnings informasjon for Zeffix). Allikevel har behandling av HIV-infeksjon kun vist seg å være effektiv med en daglig dose på 300 mg (i kombinasjon med andre retrovirale midler).

Lamivudin har ikke blitt spesielt undersøkt hos HIV-pasienter som også er infisert med HBV.

Dosering én gang daglig (300 mg én gang daglig): en klinisk studie har vist tilsvarende effekt ved

behandlingsregimene med Epivir dosert én gang daglig, og Epivir dosert to ganger daglig. Disse resultatene er oppnådd i en antiretroviral-naiv pasientgruppe, hovedsakelig med asymptomatiske HIV-infiserte pasienter (CDC nivå A).

Pediatrik populasjon:

En randomisert sammenligning av behandling en gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av HIV-infiserte pasienter. 1206 pediatrike pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert i henhold til vektbasert doseringsanbefalinger i Verdenshelse organisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering en gang daglig med abakavir og lamivudin i minst 96 uker. Fra denne studien finnes det ikke kliniske data for barn yngre enn 1 år. Sammendrag av resultatene vises i tabellen nedenfor:

Virologisk respons basert på plasma HIV-1 RNA færre enn 80 kopier/ml ved Uke 48 og Uke 96 for en gang daglig versus to ganger daglig abakavir + lamivudin randomiseringen i ARROW (Observed Analysis)

	To ganger daglig N (%)	En gang daglig N (%)
Uke 0 (Etter ≥36 uker med behandling)		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % to + 1,9 %), p=0,16	
Uke 48		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % to +5,2 %), p=0,65	
Uke 96		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % to +4,7 %), p=0,52	

I en farmakokinetikk studie (PENTA 15) med fire personer under 12 måneder gamle hvor virusinfeksjonen var under kontroll, ble behandlingen byttet fra abakavir pluss lamivudin mikstur to ganger daglig til en gang daglig. Tre av personene hadde ikke målbar virusmengde og en hadde plasma HIV-RNA på 900 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke observert noe som forårsaket bekymring angående sikkerheten hos disse individene.

Det ble vist at gruppen som fikk abakavir+lamivudin en gang daglig ikke fikk bedre resultater (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en pre-spesifisert non-inferiority margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved Uke 48 og også ved Uke 96 (sekundært endepunkt) og alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritymarginen. Analyser av subgrupper for hetrogenisitet mellom en versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferiority uavhengig av analyse metode.

På tidspunktet for randomisering av doseringen til én gang daglig kontra to ganger daglig (uke 0),

hadde pasientene som fikk tabletter en høyere suppressjonsrate på virusload enn de som hadde fått oppløsningsformuleringer på noe som helst tidspunkt. Disse forskjellene ble observert i hver av de ulike aldersgruppene som ble studert. Denne forskjellen i suppressjonsrate mellom tabletter og oppløsninger vedvarte gjennom uke 96 med doseringen én gang daglig

Andel av pasienter i én gang daglig mot to ganger daglig abakavir + lamivudin randomisering av ARROW med plasma HIV-1 RNA <80 kopier /ml: subgruppeanalyse av formulering

	To ganger daglig Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml: n/N (%)
Uke 0 (etter 36 uker med behandling)		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle tablettbaserte behandlinger	236/305 (77)	222/305 (73)
Uke 96		
Andre oppløsningbehandling på noe som helst tidspunkt	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle tablettbaserte behandlinger	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiske resistensanalyser ble utført på prøver med plasma HIV-1 RNA > 1000 kopier/ml. Flere tilfeller av resistens ble funnet blant pasienter som hadde fått lamivudin oppløsning, i kombinasjon med andre antiretrovirale oppløsninger, sammenlignet med de som fikk tilsvarende doser av tabletter. Dette er i tråd med lavere forekomst av antiviral suppressjon observert hos disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lamivudin absorberes godt fra mage-tarmkanalen, og biotilgjengeligheten av oral lamivudin hos voksne er normalt mellom 80 og 85 %. Etter peroral administrasjon er gjennomsnittlig tid (t_{max}) til maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) omtrent en time. Basert på data derivert fra en studie med friske frivillige, ved terapeutisk dose på 150 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{max} og C_{min} av lamivudin i plasma henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Det gjennomsnittlige (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer er 4,7 µg.t/ml (18 %). Ved terapeutisk dose på 300 mg én gang daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{max} , C_{min} og 24t AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg.t/ml (21 %).

Lamivudin tas sammen med mat, resulterer i en forsinkelse i t_{max} og lavere C_{max} (reduksjon på 47 %). Men mengden (basert på AUC) av lamivudin endres ikke.

Administrasjon av knuste tabletter med en liten mengde halvfast mat eller drikke forventes ikke å ha en innvirkning på farmasøytisk kvalitet og forventes dermed ikke å endre den kliniske effekten. Denne konklusjonen er basert på fysiokjemiske og farmakokinetiske data som forutsetter at pasienten knuser og overfører 100 % av tablettene og inntar denne umiddelbart.

Samtidig administrering av zidovudin gir en 13 % økning i eksponering av zidovudin og en 28 % økning i maksimalt plasmanivå. Dette anses ikke å være signifikant for pasientsikkerhet, og dosejusteringer er derfor ikke nødvendig.

Distribusjon

Intravenøse studier har vist at gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 1,3 l/kg. Den observerte halveringstid for eliminering er 5 til 7 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, med hovedsakelig renal utskillelse (>70 %) via kationtransportsystemet.

Lamivudin har lineær kinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser begrenset binding til det viktigste plasmaproteinet albumin (<16 %–36 % til serumalbumin *in vitro*).

Begrensede data viser at lamivudin penetrerer sentralnervesystemet og går over i cerebrospinalvæsken (CSF). Gjennomsnittlig forhold mellom CSF/serum nivå av lamivudin konsentrasjon 2–4 timer etter oral administrering var omtrent 0,12. Den samme grad av penetrasjon eller sammenhengen med noen klinisk effekt er ukjent.

Biotransformasjon

Den aktive enheten, intracellulær lamivudintrifosfat, har forlenget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer) sammenlignet med lamivudins halveringstid i plasma (5 til 7 timer). I 60 friske, voksne frivillige, er det vist at Epivir 300 mg en gang daglig er farmakokinetisk ekvivalent ved steady-state med Epivir 150 mg to ganger daglig med tanke på intracellulær trifosfat AUC₂₄ og C_{max}.

Lamivudin utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Sannsynligheten for metabolske interaksjoner mellom lamivudin og andre legemidler er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5–10 %) og lav proteinbindingsgrad.

Eliminasjon

Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjonen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Et anbefalt doseringsregime til pasienter med creatinin clearance lavere enn 50 ml/min er vist under doseringsavsnittet (se pkt. 4.2).

En interaksjon med trimetoprim, et av innholdsstoffene i trimetoprim-sulfa, fører til en 40 % økning i lamivudin eksponering ved terapeutiske doser. Dette krever ikke dosejustering med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5, og pkt. 4.2). Administrering av trimetoprim-sulfa sammen med lamivudin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon må vurderes nøye.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn: Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin (ca. 58-66 %) var redusert hos barn under 12 år. Hos barn førte administrasjon av tabletter gitt samtidig med andre antiretrovirale tabletter til høyere plasma lamivudin AUC_∞ og C_{max} enn mikstur gitt samtidig med andre antiretrovirale miksturer. Barn som fikk lamivudin mikstur i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde plasma lamivudin eksponering innenfor samme verdidiområde som den sett hos voksne. Barn som fikk lamivudin orale tabletter i henhold til anbefalt doseringsregime oppnådde høyere plasma lamivudin eksponering enn barn som fikk mikstur fordi høyere mg/kg doser blir administrert med tablettformuleringen og tablettformuleringen har høyere biotilgjengelighet (se pkt. 4.2). Pediatriske farmakokinetikk studier med både mikstur og tablettformuleringene har vist at dosering en gang daglig fører til lik AUC₀₋₂₄ som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen.

Det er begrensede farmakokinetikkdata for pasienter under tre måneders alder. Hos en uke gamle nyfødte var lamivudin oral clearance redusert når det ble sammenlignet med pediatriske pasienter og dette skyldes sannsynligvis umoden nyrefunksjon og variabel absorpsjon. Derfor, for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn er en passende dose til nyfødte 4 mg/kg/dag.

Glomerulusfiltrasjonsestimater antyder at for å oppnå samme eksponering som hos voksne og barn, kan en passende dose for barn fra og med seks uker være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetikkdata hentet fra 3 farmakokinetikkstudier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudien) med barn under 12 år. Dataene vises i tabellen nedenfor:

Sammendrag av ”Steady-State” plasma lamivudin AUC (0-24) ($\mu\text{g.t/ml}$) og statistiske sammenligninger for en og to ganger daglig administreringen på tvers av studier

Studie	Aldersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg dosering en gang daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)	Lamivudin 4 mg/kg dosering to ganger daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)	En versus to ganger daglig sammenligning Geometrisk gjennomsnitt (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 til 12 år (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

I PENTA 15-studien er den geometriske gjennomsnittlige plasma AUC(0-24) (95 % CI) for lamivudin for fire personer under 12 måneder som byttet fra to ganger daglig til en gang daglig, 10,31 (6,26, 17,0) $\mu\text{g.t/ml}$ for en gang daglig dosering og 9,24 (4,66, 18,3) $\mu\text{g.t/ml}$ for to ganger daglig dosering.

Graviditer: Etter oral administrering var lamivudins farmakokinetikk hos gravide sent i svangerskapet var den samme som hos ikke-gravide kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av høye doser lamivudin i toksisitetstudier på dyr ble ikke assosiert med noen omfattende organtoksitet. Ved de høyeste doseringsnivåene ble mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon sett sammen med enkelte reduksjoner i levervekt. Klinisk relevante effekter notert var reduksjon i antall røde blodceller og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagen i bakterietester, men som for mange andre nukleosidanaloger, viste det aktivitet i en *in vitro* cytogenisitetstest og muse-lymfomtesten. Lamivudin var ikke gentoksisk *in vivo* ved doser som ga plasmakonsentrasjoner rundt 40–50 ganger høyere enn de forventede kliniske plasmanivåer. Da *in vitro* mutagen aktivitet av lamivudin ikke kunne bekreftes i *in vivo* tester, konkluderes det med at lamivudin ikke utgjør noen gentoksisk risiko for pasienter som behandles.

En transplacental gentoksisitetstudie gjennomført på aper sammenliknet zidovudin alene med kombinasjonen av zidovudin og lamivudin ved human-ekvivalente eksponeringer. Studien viste at fostre eksponert *in utero* for kombinasjonen opprettholdt et høyere nivå av nukleosid analogt-DNA inkorporert i multiple føtale organer, og beviste at telomerer forkortes mer enn hos dem eksponert for zidovudin alene. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Resultatene fra langtids- karsinogenitetsstudier på rotter og mus viste ikke noe karsinogent potensiale av betydning for mennesker.

En fertilitetsstudie hos rotter har vist at lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hannkjønn eller hunnkjønn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sakkarose 20 % (3 g/15 ml)
Metylparahydroksybenzoat

Propylparahydroksybenzoat
Vannfri sitronsyre
Propylenglykol
Natriumsitrat
Kunstig jordbæraroma
Kunstig bananaroma
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kast oppløsningen én måned etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartongene inneholder 240 ml oppløsning i en hvit plastflaske (HDPE) med barnesikret lokk. Pakningen inneholder også et adapter av polyetylen til sprøyten og en 10 ml oral doseringssprøyte, bestående av en polypropylensylinder (med målestrek per ml) og et stempel av polyetylen.

Den orale doseringsprøyten er vedlagt for nøyaktig oppmåling av forskrevet dose mikstur. Instruksjoner vedrørende bruk er inkludert i pakken.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. august 1996

Dato for siste fornyelse: 28. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter:

Glaxo Operations UK Limited
(på markedet som Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Storbritannia

eller

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

Mikstur, oppløsning:

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Tyskland

Glaxo Operations UK Ltd (handler som GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

KARTONG FOR BOKS x 60 FILMDRASJERTE TABLETTER (150 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
Tabletter med delestrek

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

epivir 150 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

ETIKETT FOR BOKS x 60 FILMDRASJERTE TABLETTER (150 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
Tabletter med delestrek

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BLISTERKARTONG X 60 FILMDRASJERTE TABLETTER (150 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

epivir 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg tabletter

Lamivudin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

KARTONG FOR MIKSTURFLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml mikstur, oppløsning
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml mikstur inneholder 10 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder også sukker og konserveringsmidler: metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken inneholder:
240 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C
Kastes en måned etter første åpning av flasken

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

epivir 10 mg/ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

ETIKETT FOR MIKSTURFLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml mikstur, oppløsning
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml mikstur inneholder 10 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder også sukker og konserveringsmidler: metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken inneholder:
240 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C
Kastes en måned etter første åpning av flasken

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

KARTONG FOR BOKS x 30 FILMDRASJERTE TABLETTER (300 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

epivir 300 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

ETIKETT FOR BOKS x 30 FILMDRASJERTE TABLETTER (300 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BLISTER KARTONG x 30 FILMDRASJERTE TABLETTER (300 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmdrasjerte tabletter
Lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lamivudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/96/015/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

epivir 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg tabletter
lamivudin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EPIVIR 150 mg tabletter, filmdrasjerte *lamivudin*

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epivir
3. Hvordan du bruker Epivir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epivir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot

Epivir brukes for å behandle HIV (Humant Immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne og barn.

Virkestoffet i Epivir er lamivudin. Epivir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Epivir kan ikke kurere HIV-infeksjon fullstendig. Det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som har en viktig rolle i å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjoner.

Respons på Epivir-behandling varierer fra pasient til pasient. Legen din vil kontrollere effekten av din behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Epivir

Bruk ikke Epivir:

- hvis du er **allergisk** overfor lamivudin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Kontakt legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Epivir

Noen personer som tar Epivir eller andre kombinasjonsbehandlinger for HIV har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- hvis du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B infeksjon må du ikke slutte å ta Epivir uten at legen din anbefaler det, fordi hepatitten da kan komme tilbake).
- hvis du er alvorlig **overvektig** (særlig hvis du er kvinne)
- **hvis du eller ditt barn har nyreproblemer**, kan dosen endres.

Kontakt legen din hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert

blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre tilstander, som kan være alvorlige. Du må vite hvilke tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Epivir.

Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker

HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling.

Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Epivir

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Epivir.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Epivir:

- andre legemidler som inneholder lamivudin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**)
- emtricitabin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon**)
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum
- kladribin (brukes for å behandle hårcelleleukemi).

Ta kontakt med legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Graviditet

Hvis du er gravid, blir gravid, eller hvis du planlegger å bli gravid, må du kontakte legen din for å diskutere risikoer og fordeler for deg og barnet ditt ved behandling med Epivir.

Epivir og lignende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn. Hvis du har tatt Epivir i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

Amming

HIV-positive kvinner må ikke amme, fordi HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Epivir kan også skilles ut i morsmelk.

Dersom du ammer eller vurderer å gjøre det:

Snakk med legen din umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite trolig at Epivir vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Epivir

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Tablettene svelges med litt vann. Epivir kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene hele kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke. Dette skal inntas øyeblikkelig.

Ha jevnlig kontakt med legen din

Epivir bidrar til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til HIV-infeksjon.

Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Epivir hvis ikke legen din har anbefalt det.

Hvor mye skal du ta

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg:

Vanlig dose av Epivir er 300 mg daglig. Dosen kan tas enten som en 150 mg tablett to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller som to 150 mg tabletter én gang daglig slik legen har bestemt.

Barn som veier minst 20 kg og mindre enn 25 kg:

Vanlig dose av Epivir er 225 mg daglig. Den kan gis som 75 mg (en halv 150 mg tablett) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablett) om kvelden, eller 225 mg (en og en halv 150 mg tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.

Barn som veier minst 14 kg og mindre enn 20 kg:

Vanlig dose av Epivir er 150 mg daglig. Dosen kan gis som 75 mg (en halv 150 mg tablett) to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller som 150 mg (en 150 mg tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.

Mikstur er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder eller til pasienter som ikke kan ta tabletter eller som har behov for en lavere dose.

Dersom du eller ditt barn har en nyresykdom er det mulig dosen bør endres.

Snakk med legen din hvis dette gjelder deg eller ditt barn.

Dersom du tar for mye av Epivir

Hvis du ved et uhell har tatt for mye Epivir er det lite sannsynlig at det vil forårsake noen alvorlige problemer. Du bør allikevel kontakte legen din, apotek, eller nærmeste legevakt for mer informasjon.

Dersom du har glemt å ta Epivir

Dersom du har glemt å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette behandlingen som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når du behandles for HIV kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Epivir eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av HIV-sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

I tillegg til bivirkningene av Epivir som er nevnt nedenfor kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for HIV.

Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under "Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV".

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- hodepine
- kvalme
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy kroppstemperatur)
- generell sykdomsfølelse
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- søvnproblemer (*insomnia*)
- hoste
- nesesyntomer (irritasjon, rennende nese)
- hudutslett
- hårtap (*alopecia*)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

Mindre vanlige bivirkninger som kan avdekkes ved blodprøver er:

- reduksjon i antall celler som er involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*neutropeni*)
- økning i nivået av leverenzymmer

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, tunge eller hals som kan medføre vanskeligheter med å svelge eller puste
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversykdommer, slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)

En sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- en økning i nivået av et enzym som kalles amylase

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)
- kribling eller nummenhet i armer, ben, hender eller føtter

En svært sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- at benmargen ikke klarer å produsere nye røde blodceller (*aplasi av røde blodceller*)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV

Kombinasjonsbehandling der Eпивir er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under HIV-behandling.

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får symptomer på infeksjon mens du tar Epivir:

Gi beskjed til legen din umiddelbart. Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

Du kan oppleve problemer med benvevet

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV kan utvikle en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- hvis de har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- hvis de også tar anti-inflammatoriske legemidler kalt kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis immunforsvaret er veldig svakt
- hvis de er overvektige

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter for å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene:

Gi beskjed til legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epivir

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epivir

Virkestoffet er lamivudin.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (glutenfritt), magnesiumstearat.

Filmdrasjering: Hypromellose, titandioksid, makrogol, polysorbat 80.

Hvordan Epivir ser ut og innholdet i pakningen:

Epivir 150 mg filmdrasjerte tabletter leveres i hvite polyetylen plastbokser eller i blisterpakninger som inneholder 60 tabletter. De er hvite, diamantformede, filmdrasjerte tabletter med delestrek, og er merket med koden "GX CJ7" på begge sidene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tilvirker

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Storbritannia

eller

GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

Nederland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EPIVIR 10 mg/ml mikstur, oppløsning *lamivudin*

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epivir
3. Hvordan du bruker Epivir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epivir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot

Epivir brukes for å behandle HIV (Humant Immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne og barn.

Virkestoffet i Epivir er lamivudin. Epivir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Epivir kan ikke kurere HIV-infeksjon fullstendig. Det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som har en viktig rolle i å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjoner.

Respons på Epivir-behandling varierer fra pasient til pasient. Legen din vil kontrollere effekten av din behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Epivir

Bruk ikke Epivir:

- hvis du er **allergisk** overfor lamivudin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Kontakt legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Epivir

Noen personer som tar Epivir eller andre kombinasjonsbehandlinger mot HIV har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- hvis du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B-infeksjon skal du ikke slutte å ta Epivir uten at legen din anbefaler det, fordi hepatitten da kan komme tilbake)
 - hvis du er alvorlig **overvektig** (særlig hvis du er kvinne)
 - **hvis du eller ditt barn har nyreproblemer**, kan dosen endres.
- ➔ **Kontakt legen din hvis noe av dette gjelder deg.** Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre tilstander, som kan være alvorlige. Du må vite hvilke tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Epivir.

Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker

HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Epivir

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Husk å informere lege eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel mens du tar Epivir.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Epivir:

- andre legemidler som inneholder lamivudin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**)
- emtricitabin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon**)
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum
- kladribin (brukes for å behandle hårcelleleukemi).

Ta kontakt med legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Graviditet

Hvis du er gravid, blir gravid, eller hvis du planlegger å bli gravid, må du kontakte legen din for å diskutere risikoer og fordeler for deg og barnet ditt ved behandling med Epivir.

Epivir og lignende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn. Hvis du har tatt Epivir i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

Amming

HIV-positive kvinner må ikke amme, fordi HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Epivir kan også skilles ut i morsmelk.

Dersom du ammer eller vurderer å gjøre det:

Snakk med legen din umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite trolig at Epivir vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Epivir

Hvis du er diabetiker må du være oppmerksom på at hver dose (150 mg = 15 ml) inneholder 3 g sukker.

Epivir inneholder sukrose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar Epivir. Sukrose kan være skadelig for tennene. Epivir inneholder også konserveringsmidler (*parahydroksybenzoater*) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

3. Hvordan du bruker Epivir

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Epivir kan tas med eller uten mat.

Ha jevnlig kontakt med legen din

Epivir bidrar til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til HIV-infeksjon.

Hold kontakt med legen din, og ikke stopp å ta Epivir uten at legen din har anbefalt det.

Hvor mye skal du ta

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg

Vanlig daglig dose av Epivir er 30 ml (300mg) daglig. Dosen kan tas som enten 15 ml (150 mg) to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller som 30 ml (300 mg) én gang daglig.

Barn fra 3 måneder som veier mindre enn 25 kg

Dosen er avhengig av barnets kroppsvekt. Vanlig daglig dose av Epivir er 4 mg/kg to ganger daglig (med omtrent 12 timers mellomrom), eller 8 mg/kg én gang daglig, opp til en maksimumsdose på 300 mg daglig.

Bruk den orale doseringsprøyten som er vedlagt i pakningen for å måle dosen din nøyaktig.

1. **Fjern korken.** Oppbevar den trygt.
2. Hold flasken i et solid grep. **Trykk plastadapteret mot flaskehalsen.**
3. **Stikk sprøyten godt ned i adapteret.**
4. Snu flasken opp ned.
5. **Trekk ut sprøytstempelet** til sprøyten inneholder den første delen av din totale dose.
6. Snu flasken tilbake i rett posisjon. **Fjern sprøyten fra adapteret.**
7. **Ta sprøyten i munnen** og plasser tuppen av sprøyten mot innsiden av kinn. **Trykk stempelet sakte inn** slik at du har tid til å svelge. **Ikke** trykk for hardt, og ikke sprut miksturen bakover i svelget, da dette kan gi brekning/kvelning.
8. **Gjenta trinn 3 til 7** på samme måte inntil du har tatt hele dosen din. *For eksempel, dersom dosen din er 15 ml, må du ta en og en halv sprøyte med mikstur.*
9. **Ta sprøyten ut av flasken og vask** den godt i rent vann. La den bli helt tørr før du bruker den igjen.
10. **Skru korken godt igjen**, uten å fjerne adapteret.

Hvis du eller barnet ditt har en nyresykdom er det mulig dosen bør endres.

Snakk med legen din dersom dette gjelder deg eller ditt barn.

Dersom du tar for mye av Epivir

Dersom du ved et uhell har tatt for mye Epivir er det lite sannsynlig at det vil forårsake noen alvorlige problemer. Du bør allikevel kontakte legen din, apotek, eller nærmeste legevakt for mer informasjon.

Dersom du har glemt å ta Epivir

Dersom du har glemt å ta en dose Epivir må du ta den så fort du husker det og fortsette behandlingen som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i

noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du behandles for HIV kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Epivir eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av HIV sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

I tillegg til bivirkningene av Epivir som er nevnt nedenfor kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for HIV.

Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV”.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- hodepine
- kvalme
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy kroppstemperatur)
- generell sykdomsfølelse
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- søvnproblemer (*insomnia*)
- hoste
- nesesyntomer (irritasjon, rennende nese)
- hudutslett
- hårtap (*alopecia*)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

Mindre vanlige bivirkninger som kan avdekkes ved blodprøver er:

- reduksjon i antall celler som er involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*neutropeni*)
- økning i nivået av leverenzymer

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, tunge eller hals som kan medføre vanskeligheter med å svelge eller puste
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversykdommer, slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)

En sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- en økning i nivået av et enzym som kalles amylase

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)
- kribling eller nummenhet i armer, ben, hender eller føtter

En svært sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- at benmargen ikke klarer å produsere nye røde blodceller (*aplasti av røde blodceller*)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV

Kombinasjonsbehandling der Eпивir er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under HIV-behandling.

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får symptomer på infeksjon mens du tar Eпивir:

Gi beskjed til legen din umiddelbart. Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

Du kan oppleve problemer med benvevet

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV kan utvikle en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være mer utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- Hvis de har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- Hvis de også tar anti-inflammatoriske legemidler kalt kortikosteroider
- Hvis de drikker alkohol
- Hvis immunforsvaret er veldig svakt
- Hvis de er overvektige

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- Stivhet i leddene
- Verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- Vanskeligheter for å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene:

Gi beskjed til legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eпивir

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Kastes én måned etter første åpning.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epivir

Virkestoffet er lamivudin.

Andre innholdsstoffer er: sukker (sukrose 3 g/15 ml), metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, vannfri sitronsyre, natriumsitrat, propylenglykol, vann, kunstig jordbær- og bananaroma.

Hvordan Epivir ser ut og innholdet i pakningen:

Epivir mikstur leveres i en hvit polyetylen plastflaske som inneholder 240 ml oppløsning. En oral doseringssprøyte og et plastadapter til flasken er inkludert i pakningen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tilvirker

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Tyskland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

Glaxo Operations UK Ltd
(handler som GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EPIVIR 300 mg tabletter, filmdrasjerte *lamivudin*

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epivir
3. Hvordan du bruker Epivir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epivir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epivir er og hva det brukes mot

Epivir brukes for å behandle HIV (Humant Immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne og barn.

Virkestoffet i Epivir er lamivudin. Epivir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Epivir kan ikke kurere HIV-infeksjon fullstendig. Det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som har en viktig rolle i å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjoner.

Respons på Epivir-behandling varierer fra pasient til pasient. Legen din vil kontrollere effekten av din behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Epivir

Bruk ikke Epivir:

- hvis du er **allergisk** overfor lamivudin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Kontakt legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Epivir

Noen personer som tar Epivir eller andre kombinasjonsbehandlinger for HIV har større risiko for å oppleve alvorlige bivirkninger. Du må derfor være klar over økt risiko:

- hvis du har eller har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B-infeksjon må du ikke slutte å ta Epivir uten at legen din anbefaler det, fordi hepatitten da kan komme tilbake)
- hvis du er alvorlig **overvektig** (særlig hvis du er kvinne)
- **hvis du eller ditt barn har nyreproblemer**, kan dosen endres.

Kontakt legen din hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Vær oppmerksom på viktige symptomer:

Noen personer som tar legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre tilstander, som kan være alvorlige. Du må vite hvilke tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Epivir.

Les informasjonen ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker

HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Epivir

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Epivir.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Epivir:

- andre legemidler som inneholder lamivudin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**)
- emtricitabin (brukes for å behandle **HIV-infeksjon**)
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum
- kladribin (brukes for å behandle hårcelleleukemi).

Ta kontakt med legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Graviditet

Hvis du er gravid, blir gravid, eller hvis du planlegger å bli gravid, må du kontakte legen din for å diskutere risikoer og fordeler for deg og barnet ditt ved behandling med Epivir.

Epivir og lignende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn. Hvis du har tatt Epivir i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

Amming

HIV-positive kvinner må ikke amme, fordi HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Epivir kan også skilles ut i morsmelk.

Dersom du ammer eller vurderer å gjøre det:

Snakk med legen din umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite trolig at Epivir vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Epivir

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Tablettene svelges med litt vann. Epivir kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke. Dette skal inntas øyeblikkelig.

Ha jevnlig kontakt med legen din

Epivir bidrar til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til HIV-infeksjon.

➔ **Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Epivir** hvis ikke legen din har anbefalt det.

Hvor mye skal du ta

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg:

Vanlig dose er en 300 mg tablett én gang daglig.

Epivir 150 mg tablett er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder og som veier mindre enn 25 kg.

Mikstur er også tilgjengelig for behandling av barn over 3 måneders alder eller til pasienter som ikke kan ta tabletter eller som har behov for en lavere dose.

Dersom du har en nyresykdom er det mulig dosen bør endres.

➔ **Snakk med legen din** hvis dette gjelder deg.

Dersom du tar for mye av Epivir

Dersom du ved et uhell har tatt for mye Epivir er det lite sannsynlig at det vil forårsake noen alvorlige problemer. Du bør allikevel kontakte legen din, apotek eller nærmeste legevakt for mer informasjon.

Dersom du har glemt å ta Epivir

Dersom du har glemt å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette behandlingen som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du behandles for HIV kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Epivir eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av HIV sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

I tillegg til bivirkningene av Epivir som er nevnt nedenfor kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for HIV.

Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under "Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV".

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- hodepine
- kvalme
- oppkast
- diaré
- magesmerter
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy kroppstemperatur)

- generell sykdomsfølelse
- muskelsmerter og ubehag
- leddsmerter
- søvnproblemer (*insomnia*)
- hoste
- nesesyntomer (irritasjon, rennende nese)
- hudutslett
- hårtap (*alopecia*)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer:

Mindre vanlige bivirkninger som kan avdekkes i blodprøver er:

- reduksjon i antall celler som er involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*neutropeni*)
- økning i nivået av leverenzymer

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, tunge eller hals som kan medføre vanskeligheter med å svelge eller puste
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- leversykdommer, slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)

En sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- en økning i nivået av et enzym som kalles amylase

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)
- kribling eller nummenhet i armer, ben, hender eller føtter

En svært sjelden bivirkning som kan avdekkes i blodprøver er:

- at benmargen ikke klarer å produsere nye røde blodceller (*aplasi av røde blodceller*)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV

Kombinasjonsbehandling der Eпивir er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under HIV behandling.

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i

hender og føtter som beveger seg mot kroppsstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Hvis du får symptomer på infeksjon mens du tar Epivir:

Gi beskjed til legen din umiddelbart. Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

Du kan oppleve problemer med benvevet

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV kan utvikle en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- hvis de har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- hvis de også tar anti-inflammatoriske legemidler kalt kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis immunforsvaret er veldig svakt
- hvis de er overvektige

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerter (særlig i hofter, kne eller skulder)
- vanskeligheter for å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene:

Gi beskjed til legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epivir

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epivir

Virkestoffet er lamivudin.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (glutenfritt), magnesiumstearat.

Filmdrasjering: Hypromellose, titandioksid, svart jernoksid (E172), makrogol, polysorbat 80.

Hvordan Epivir ser ut og innholdet i pakningen:

Epivir 300 mg filmdrasjerte tabletter leveres i hvite polyetylen plastbokser eller i blisterpakninger som inneholder 30 tabletter. Tablettene er grå, diamantformede, filmdrasjerte og merket med koden "GX EJ7" på den ene siden.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tilvirker

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Storbritannia

eller

GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

**Innehaver av
markedsføringstillatelsen**

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>