

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epivir 150 mg filmdragerad tablett

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Vita, rombformade tabletter med brytskåra och ingraverade med "GX CJ7" på båda sidorna.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Grå, rombformade och ingraverade med "GX EJ7" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epivir är indicerat som en del i antiretroviral kombinationsbehandling av vuxna och barn infekterade med humant immunbristvirus (HIV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall endast initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Epivir kan ges med eller utan mat.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tablett/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas.

Epivir finns också tillgängligt som oral lösning för barn över 3 månaders ålder som väger mindre än 14 kg eller för patienter som inte kan svälja tabletter (se avsnitt 4.4).

Alternativt, för patienter som har svårt att svälja tabletter, kan tablett/tabletterna krossas och tillsättas till en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2)

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Den rekommenderade dosen av Epivir är 300 mg dagligen. Denna dos kan ges antingen som 150 mg två gånger dagligen eller 300 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

300 mg tablett är endast lämplig för dosering en gång per dag.

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Epivirtabletter.

Barn som väger ≥ 20 kg och < 25 kg: Den rekommenderade doseringen av Epivir är 225 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (hälften av en 150 mg tablett) på morgonen och 150 mg (en hel 150 mg tablett) på kvällen, eller som 225 mg (en och en halv 150 mg tablett) en gång dagligen.

Barn som väger 14 till ≤ 20 kg: Den rekommenderade dosen är 150 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 75 mg (hälften av en 150 mg tablett) två gånger dagligen, eller 150 mg (en hel 150 mg tablett) en gång dagligen.

Barn från 3 månaders ålder: Eftersom en exakt dosering inte kan uppnås med formuleringen 300 mg tabletter utan brytskåra i denna patientgrupp, rekommenderas att formuleringen Epivir 150 mg tabletter med brytskåra används och att de motsvarande rekommenderade doseringsanvisningarna följs.

Barn under tre månader: Tillgängliga data är för begränsade för att specifika doseringsrekommendationer ska kunna ges (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Äldre: För närvarande saknas data. Särskild försiktighet rekommenderas emellertid för denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som försämrad njurfunktion och förändring av hematologiska parametrar.

Nedsatt njurfunktion: Plasmakoncentrationerna av lamivudin ökar vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Vid kreatininclearance under 30 ml/min justeras dosen genom att ge Epivir oral lösning (se tabeller).

Doseringsrekommendationer – Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥ 50	300 mg eller 150 mg	300 mg 1 gång dagligen 150 mg 2 gånger dagligen
30 till < 50	150 mg	150 mg 1 gång dagligen
< 30 Eftersom lägre doser än 150 mg erfordras rekommenderas oral lösning		
15 till < 30	150 mg	100 mg 1 gång dagligen
5 till < 15	150 mg	50 mg 1 gång dagligen
≤ 5	50 mg	25 mg 1 gång dagligen

Data från lamivudinbehandling av barn med nedsatt njurfunktion saknas. Baserat på antagandet att kreatininclearance och lamivudin clearance är korrelerat på samma sätt hos barn och vuxna rekommenderas att doseringen till barn med nedsatt njurfunktion reduceras i förhållande till deras kreatininclearance på samma sätt som för vuxna. Epivir 10 mg/ml oral lösning kan vara den lämpligaste formuleringen för att uppnå rekommenderad underhållsdos hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

Doseringsrekommendationer - Barn som är minst 3 månader och väger mindre än 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	8 mg/kg eller 4 mg/kg	8 mg/kg 1 gång dagligen 4 mg/kg 2 gånger dagligen
30 till <50	4 mg/kg	4 mg/kg 1 gång dagligen
15 till <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg 1 gång dagligen
5 till <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg 1 gång dagligen
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg 1 gång dagligen

Nedsatt leverfunktion: Data från patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion visar att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Baserat på dessa data är dosjustering inte nödvändig vid måttligt till gravt nedsatt leverfunktion, såvida inte patienten även har nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Epivir rekommenderas inte som monoterapi.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är lamivudins terminala halveringstid i plasma förlängd på grund av minskad clearance, varför dosen skall justeras (se avsnitt 4.2).

Trippel nukleosid terapi: Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt under behandlingen när lamivudin kombinerats med tenofovir-disoproxilfumarat och abakavir, liksom även med tenofovirdisoproxilfumarat och didanosine, vid behandling en gång dagligen.

Opportunistiska infektioner: Patienter som erhåller Epivir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet noggrant skall kontrolleras av läkare med erfarenhet av behandling av hivassocierade sjukdomar.

Pankreatit: Ett fåtal fall med pankreatit har rapporterats. Det är emellertid oklart om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Epivir ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden som talar för pankreatit.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer

innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Leversjukdom: Om lamivudin används samtidigt för behandling av HIV och HBV, finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för Zeffix.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Epivir avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B-virus rekommenderas att laboratorieprover tas på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumé för Zeffix).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Pediatrisk population: I en studie på barn (se avsnitt 5.1 ARROW-studien), rapporterades en lägre frekvens av virologisk suppression och en högre grad av virologisk resistens hos barn som fick Epivir oral lösning jämfört med de som fick tablettformuleringen. När det är möjligt ska tablettformuleringen av Epivir företrädesvis användas hos barn.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Läkemedelsinteraktioner: Epivir ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller läkemedel som innehåller emtricitabin (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Sannolikheten för metaboliska interaktioner är liten på grund av begränsad metabolism, låg bindning till plasmaproteiner och nästan fullständig renal utsöndring.

Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (trim/sulfa) 160 mg/800 mg ger en 40-procentig ökning av lamivudins plasmanivåer på grund av trimetoprimkomponenten; sulfametoxazol interagerade inte. Emellertid behövs ingen dosjustering av lamivudin såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetiken för trimetoprim eller sulfametoxazol. När samtidig administrering är indicerad bör patienten kontrolleras noggrant kliniskt. Samtidig administrering av lamivudin och höga doser trim/sulfa för behandling av *Pneumocystis carinii* *pneumoni* (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.

Risken för interaktioner bör beaktas vid samtidig administrering av andra läkemedel, särskilt om eliminationen huvudsakligen sker via njurarna genom aktiv renal sekretion via katjontransportsystemet (organic cationic transport system), t ex trimetoprim. Andra läkemedel (t ex ranitidin, cimetidin) utsöndras endast delvis via denna mekanism och har visats inte interagera med lamivudin. Nukleosidanaloger (t ex didanosin) liksom zidovudin utsöndras inte på detta sätt och interagerar troligen inte med lamivudin.

En lätt ökning av C_{max} (28%) observerades för zidovudin vid samtidigt intag av lamivudin, emellertid sågs ingen signifikant förändring i totalmängden i plasma (AUC). Zidovudin påverkar inte lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

På grund av likheter ska Epivir inte användas samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Dessutom ska Epivir inte tas samtidigt med något annat läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Lamivudins metabolism involverar inte CYP3A och därför interagerar troligtvis inte lamivudin med läkemedel som metaboliseras via detta system (t ex PIs).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följdaktigt minskning av risk för hivöverföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råttor (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placentan hos människa.

Data från mer än 1000 exponeringar under första trimestern och från mer än 1000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och foster/neonatala effekter. Epivir kan

användas under graviditet om kliniskt motiverat. Risken för missbildning hos människa är osannolik baserat på dessa data.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med lamivudin och därefter blir gravida bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättningen av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion:

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln (se avsnitt 4.4).

Amning

Efter peroral administrering utsöndrades lamivudin i bröstmjölk i koncentrationer som var jämförbara med dem som uppmätts i serum. Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (mindre än 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Djurstudier visar att lamivudin inte har några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under behandling av hivinfektioner med Eпивir.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i sjunkande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: Neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni.

Mycket sällsynt: Pure red cell aplasia.

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktacidosis

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Huvudvärk, sömnlöshet.

Mycket sällsynt: Perifer neuropati (eller parestesier).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanlig: Hosta, symtom från näsan.

Magtarmkanalen

Vanlig: Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.

Sällsynt: Pankreatit, stegringar av amylas i serum.

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: Övergående stegringar av leverenzym (ASAT, ALAT).
Sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad
Vanlig: Utslag, alopeci.
Sällsynt: Angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanlig: Artralgi, muskelproblem.
Sällsynt: Rabdomyolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanlig: Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

1206 HIV-infekterade pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatrika patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Lamivudin i mycket höga doser har i akuta djurstudier inte visat någon organtoxicitet. Begränsad information föreligger över konsekvenserna efter akut överdosering på människa. Inga dödsfall har inträffat och patienterna har tillfrisknat. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter överdosering.

Om överdosering inträffar skall patienten noggrant övervakas och symtomatisk terapi ges vid behov. Eftersom lamivudin är dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om det inte har studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosidanalogue, ATC kod: J05AF05

Verkningsmekanism

Lamivudin är en nukleosidanalog som har effekt mot humant immunbristvirus (HIV) och hepatit B-virus (HBV). Lamivudin metaboliseras intracellulärt till den aktiva substansen lamivudin 5'-trifosfat, som huvudsakligen verkar som en kedjeterminator ('chain terminator') vid HIV-virusets omvända transkription. Trifosfatet är en selektiv hämmare av HIV-1- och HIV-2-replikation *in vitro* och är även aktivt mot zidovudinresistenta kliniska isolat av HIV. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin, nevirapin och zidovudin).

Resistens

HIV-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av omvänt transkriptas. Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos HIV-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudin-resistenta virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

In vitro-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dess fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför skall behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent HIV-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudinresistent HIV-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är fortfarande inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocytmakrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller.

Klinisk effekt och säkerhet:

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat HIV-1-virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point" data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Kliniska studier visar att lamivudin tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling.

Lamivudin har i stor utsträckning använts som komponent i antiretroviral kombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass (NRTIs) eller olika terapiklasser (PIs, NNRTIs).

Belägg från kliniska prövningar på barn som fått lamivudin med andra antiretrovirala läkemedel (abakavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin) har visat att resistensprofilen som observerats hos barn är jämförbar med den som observerats hos vuxna, beträffande upptäckta genotypiska substitutioner och den relativa frekvensen av dem.

Barn som i kliniska prövningar fått lamivudin oral lösning samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel i form av oral lösning utvecklade oftare virusresistens än barn som fått tabletter (se beskrivningen av klinisk erfarenhet av den pediatrika populationen (ARROW-studien) samt avsnitt 5.2).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationen.

Förhållandet mellan HIVs känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg dagligen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för Zeffix). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin dagligen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.

Dosering en gång per dag (300 mg dagligen): En klinisk studie har visat att Epivir doserat en gång om dagen har likvärdig effekt som dosering två gånger per dag. Dessa resultat uppnåddes i en population som tidigare ej behandlades med antiretroviral terapi och som främst bestod av asymptomatiska hivinfekterade patienter (CDC stadium A).

Pediatrik population:

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av HIV-infekterade pediatrika patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av HIV-infektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades 669 lämpliga patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma HIV-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	En gång dagligen N (%)
Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8% (95% KI -11,5% till +1,9%), p=0,16	
Vecka 48		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6% (95% KI -8,4% till +5,2%), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma HIV-1 RNA	234/326 (72)	230/331 (69)

<80 kopior/ml	
Riskskillnad (en gång dagligen–två gånger dagligen)	-2,3% (95% KI -9,3% till +4,7%), p=0,52

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma HIV-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämda non-inferiority marginalen på -12%, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

Vid tidpunkten för randomiseringen till en daglig dos eller två dagliga doser (vecka 0) hade de patienter som fått tablettformuleringen en högre frekvens av virusmängdsuppression jämfört med de som fått någon form av oral lösning vid något tillfälle. Dessa skillnader observerades i varje studerad åldersgrupp. Skillnaderna i suppressionsgrad mellan tabletter och lösning kvarstod till och med vecka 96 för doseringen en dos dagligen.

Andelen försökspersoner i ARROW-studien, randomiserade till en daglig dos eller två dagliga doser av abakavir + lamivudin, med plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: Subgruppsanalys per formulering

	Två dagliga doser Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)	En daglig dos Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)
Vecka 0 (efter 36 veckors behandling)		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	14/26 (54)	15/30 (50)
Alla behandlingar med tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
Vecka 96		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	13/26 (50)	17/30 (57)
Alla behandlingar med tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiska resistensanalyser gjordes på fall med plasma HIV-1 RNA >1000 kopior/ml. Fler fall av resistens upptäcktes hos patienter som hade fått lamivudin oral lösning i kombination med andra antiretrovirala orala lösningar jämfört med de som fick motsvarande doser i form av tabletter. Detta överensstämmer med den lägre graden av antiviral suppression som observerats hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Lamivudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt mellan 80 och 85%. Efter oral administrering uppnås maximal serumkoncentration (C_{max}) efter i genomsnitt ca en timme (t_{max}). Baserat på data hämtat från en studie på friska frivilliga, är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för lamivudin i plasma efter en terapeutisk dos på 150 mg 2 gånger dagligen 1,2 mikrogram/ml (24%) respektive 0,09 mikrogram/ml (27%). Medelvärdet (CV) av AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 4,7 mikrogram timme/ml (18%). Vid

en terapeutisk dos på 300 mg 1 gång dagligen är medelvärdet för C_{\max} , C_{\min} och 24-timmars AUC 2,0 mikrogram/ml (26%), 0,04 mikrogram/ml (34%) respektive 8,9 mikrogram timme/ml (21%).

150 mg-tabletten är bioekvivalent och proportionell i förhållande till dos med 300 mg-tabletten med hänsyn till AUC_{∞} , C_{\max} och t_{\max} . Administrering av Eпивir tabletter är bioekvivalent med administrering av Eпивir oral lösning med avseende på AUC_{∞} och C_{\max} hos vuxna. Skillnader i absorption har setts mellan vuxna och pediatrika patientgrupper (se speciella patientgrupper).

Samtidigt födointag med lamivudin resulterar i fördröjd t_{\max} och sänkt C_{\max} (minskat med 47%). Emellertid påverkas inte mängden absorberat lamivudin (baserat på AUC).

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100% av tabletten) omedelbart.

Kombinationsbehandling med zidovudin ökar mängden zidovudin i plasma med 13% och C_{\max} ökar med 28%. Detta anses inte ha någon betydelse för patientens säkerhet och därför behövs ingen dosjustering.

Distribution

Intravenösa studier har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg och halveringstiden i eliminationsfasen är 5-7 timmar. Totalt clearance av lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/timme/kg och sker huvudsakligen renalt (>70%) via katjontransportsystemet (organic cationic transport system).

Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<16% - 36% till serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12. Den verkliga omfattningen av penetrationen är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Metabolism

Den aktiva formen av lamivudin, intracellulärt lamivudintrifosfat, har en förlängd terminal halveringstid i cellen (16 till 19 timmar) jämfört med lamivudins halveringstid i plasma (5 till 7 timmar). Hos 60 friska frivilliga har Eпивir 300 mg givet 1 gång dagligen visats vara farmakokinetiskt ekvivalent vid steady state med Eпивir 150 mg givet 2 gånger om dagen vad gäller intracellulärt trifosfat AUC_{24} och C_{\max} .

Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska interaktioner av lamivudin med andra läkemedel är liten beroende på den begränsade levermetabolismen (5-10%) och den låga plasmaproteinbindningen.

Eliminering

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Rekommenderade doser för patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min framgår av doseringsavsnittet (se avsnitt 4.2).

Interaktion med trimetoprim, som ingår i trimsulfa, orsakar 40%-ig ökning av lamivudinexponeringen vid terapeutiska doser. Trots detta behöver dosen inte justeras såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.2). Administrering av trimsulfa tillsammans med lamivudin till patienter med nedsatt njurfunktion bör ske först efter noggrant övervägande.

Speciella patientgrupper

Barn: Den absoluta biotillgängligheten av lamivudin (ungefär 58-66%) var lägre hos barn under 12 år. Hos barn uppvisade administrering av tabletter som givits samtidigt med andra antiretrovirala tabletter ett högre AUC_{∞} och C_{max} för lamivudin i plasma än oral lösning som givits samtidigt med andra antiretrovirala orala lösningar. Barn som får lamivudin oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en exponering av lamivudin i plasma inom samma intervall som observerats hos vuxna. Barn som får lamivudin orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en högre exponering av lamivudin i plasma än barn som får oral lösning, eftersom högre doser, i mg/kg, administreras med tabletten samt beroende på att tabletten har högre biotillgänglighet (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiska studier genomförda på barn med både oral lösning och tabletter har visat att dosering en gång dagligen ger ett likvärdigt AUC_{0-24} som dosering två gånger dagligen, när samma dagliga totaldos används.

Farmakokinetiska uppgifter är begränsade från patienter yngre än 3 månader. Hos en vecka gamla spädbarn var lamivudinclearance efter oralt intag reducerat jämfört med äldre pediatrika patienter vilket troligen beror på outvecklad njurfunktion och varierande absorption. För att åstadkomma likartad exponering som hos vuxna och barn är därför en lämplig dos 4 mg/kg kroppsvikt dagligen till spädbarn. Skattningar av den glomerulära filtrationen tyder på att en lämplig dos till barn från 6 veckors ålder skulle kunna vara 8 mg/kg/dag för att uppnå en likartad exponering som hos vuxna.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn under 12 år. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av lamivudin AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	Åldersgrupp	Lamivudin 8 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Lamivudin 4 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gånger dagligen GLS mean ratio (90% KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 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 till 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 till 36 månader (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95% KI) för lamivudin i plasma 10,31 (6,26, 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vid dosering en gång dagligen och 9,24 (4,66, 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vid dosering två gånger dagligen.

Graviditet: Lamivudins farmakokinetik i senare delen av graviditeten var likartad den hos icke-gravida kvinnor efter peroral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av lamivudin i höga doser till djur var inte förenade med någon omfattande organotoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna fann man vissa tecken på påverkan på lever- och

njurfunktion och i vissa fall dessutom minskad levervikt. De observerade kliniskt relevanta effekterna var en reduktion av antalet röda blodkroppar och neutropeni.

Lamivudin var inte mutagent i bakterietest men liksom många nukleosidanaloger påvisades aktivitet i cytogenetiskt test *in vitro* och i muslymfomtest. Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav omkring 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de förväntade kliniska plasmanivåerna. Eftersom lamivudins mutagena aktivitet *in vitro* inte kunnat konfirmeras i *in vivo* test, bedöms det inte föreligga någon risk för genotoxicitet hos patienter som genomgår behandling med lamivudin.

En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalog-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos de som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Resultat från långtidsstudier på råttor och möss påvisade ingen karcinogenicitet som har relevans för människa.

En fertilitetsstudie på råttor påvisade att lamivudin inte hade någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (färgämne E171)
Makrogol
Polysorbat 80

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (färgämne E171)
Svart järnoxid (färgämne E172)
Makrogol, Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Plastburkar av HDPE 5 år

Blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie 2 år

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Plastburkar av HDPE 3 år

Blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Barnsäkra HDPE burkar eller blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie som var och en innehåller 60 tabletter.

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Barnsäkra HDPE burkar eller blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie som var och en innehåller 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

EU/1/96/015/001 (Plastburkar)

EU/1/96/015/004 (Blisterförpackningar)

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

EU/1/96/015/003 (Plastburkar)

EU/1/96/015/005 (Blisterförpackningar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter

Datum för första godkännande: 8 augusti 1996

Datum för förnyat godkännande: 28 juli 2006

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter

Datum för första godkännande: 15 november 2001

Datum för förnyat godkännande: 28 juli 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av oral lösning innehåller 10 mg lamivudin.

Hjälpämnen:

Sackaros 20% (3g/15 ml)

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Propylparahydroxybensoat (E216)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epivir är indicerat som en del i antiretroviral kombinationsbehandling av vuxna och barn infekterade med humant immunbristvirus (HIV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall endast initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Epivir kan ges med eller utan mat.

Epivir finns också tillgängligt som tablett till patienter som väger minst 14 kg (se avsnitt 4.4).

För patienter som har svårt att svälja tabletter kan tablett/tabletterna krossas och tillsättas till en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Den rekommenderade dosen av Epivir är 300 mg dagligen. Denna dos kan ges antingen som 150 mg (15 ml) två gånger dagligen eller 300 mg (30 ml) en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Barn (som väger mindre än 25 kg)

Barn från ett års ålder: Rekommenderad dos är 4 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, eller 8 mg/kg en gång dagligen upp till en total maximaldos om 300 mg (30 ml) dagligen.

Barn från 3 månader upp till ett år: Rekommenderad dos är 4 mg/kg två gånger dagligen. Om dosering två gånger dagligen inte är möjligt, kan en dosering om en gång dagligen övervägas (8 mg/kg en gång dagligen). Man ska ha i åtanke att tillgängliga data från dosering en gång dagligen är mycket begränsade i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Barn under 3 månader: Tillgängliga data är otillräckliga för att kunna ange en specifik dosrekommendation (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Äldre: För närvarande saknas data. Särskild försiktighet rekommenderas emellertid för denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som försämrad njurfunktion och förändring av hematologiska parametrar.

Nedsatt njurfunktion: Plasmakoncentrationerna av lamivudin ökar vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Dosen bör därför justeras enligt nedan.

Doseringsrekommendationer – Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	300 mg (30 ml) eller 150 mg (15ml)	300 mg (30 ml) 1 gång dagligen 150 mg (15ml) 2 gånger dagligen
30 till <50	150 mg (15ml)	150 mg (15ml) 1 gång dagligen
15 till <30	150 mg (15ml)	100 mg (10ml) 1 gång dagligen
5 till <15	150 mg (15ml)	50 mg (5ml) 1 gång dagligen
<5	50 mg (5ml)	25 mg (2,5ml) 1 gång dagligen

Data från lamivudinbehandling av barn med nedsatt njurfunktion saknas. Baserat på antagandet att kreatininclearance och lamivudinclearance är korrelerat på samma sätt hos barn och vuxna rekommenderas att doseringen till barn med nedsatt njurfunktion reduceras i förhållande till deras kreatininclearance på samma sätt som för vuxna.

Doseringsrekommendationer - Barn som är minst 3 månader och som väger mindre än 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initial dos	Underhållsdos
≥50	8 mg/kg eller 4 mg/kg	8 mg/kg 1 gång dagligen 4 mg/kg 2 gånger dagligen
30 till <50	4 mg/kg	4 mg/kg 1 gång dagligen
15 till <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg 1 gång dagligen
5 till <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg 1 gång dagligen
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg 1 gång dagligen

Nedsatt leverfunktion: Data från patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion visar att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Baserat på dessa data är dosjustering inte nödvändig vid måttligt till gravt nedsatt leverfunktion, såvida inte patienten även har nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Epivir rekommenderas inte som monoterapi.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är lamivudins terminala halveringstid i plasma förlängd på grund av minskad clearance, varför dosen skall justeras (se avsnitt 4.2).

Dosering en gång per dag (300 mg dagligen): en klinisk studie har visat att Epivir doserat en gång om dagen har likvärdig effekt som dosering två gånger per dag. Dessa resultat uppnåddes i en population som tidigare ej behandlats med antiretroviral terapi och som främst bestod av asymtomatiska hivinfekterade patienter (CDC-stadium A).

Trippel nukleosid terapi: Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt under behandlingen när lamivudin kombinerats med tenofoviridisoproxilfumarat och abakavir, liksom även med tenofoviridisoproxilfumarat och didanosine, vid behandling en gång dagligen.

Opportunistiska infektioner: Patienter som erhåller Epivir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet noggrant skall kontrolleras av läkare med erfarenhet av behandling av hivassocierade sjukdomar.

Pankreatit: Ett fåtal fall med pankreatit har rapporterats. Det är emellertid oklart om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Epivir ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symptom eller avvikande laboratorievärden som talar för pankreatit.

Mitokontriell dysfunktion efter exponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokontriell dysfunktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokontriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje

symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Leversjukdom: Om lamivudin används samtidigt för behandling av HIV och HBV, finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för Zeffix.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Epivir avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B-virus rekommenderas att laboratorieprover tas på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumé för Zeffix).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Hjälpämnen: Patienter med diabetes bör informeras om att varje dos (150 mg = 15 ml) innehåller 3 g sackaros.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Epivir innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, vilka kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Pediatrik population: I en studie på barn (se avsnitt 5.1 ARROW-studien), rapporterades en lägre frekvens av virologisk suppression och en högre grad av virologisk resistens hos barn som fick Epivir oral lösning jämfört med de som fick tablettformuleringen. När det är möjligt ska tablettformuleringen av Epivir företrädesvis användas hos barn.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Läkemedelsinteraktioner: Epivir ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller läkemedel som innehåller emtricitabin (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Sannolikheten för metaboliska interaktioner är liten på grund av begränsad metabolism, låg bindning till plasmaproteiner och nästan fullständig renal utsöndring.

Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol (trim/sulfa) 160 mg/800 mg ger en 40-procentig ökning av lamivudins plasmanivåer på grund av trimetoprimkomponenten; sulfametoxazol interagerade inte.

Emellertid behövs ingen dosjustering av lamivudin såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetiken för trimetoprim eller sulfametoxazol. När samtidig administrering är indicerad bör patienten kontrolleras noggrant kliniskt. Samtidig administrering av lamivudin och höga doser trim/sulfa för behandling av *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.

Risken för interaktioner bör beaktas vid samtidig administrering av andra läkemedel, särskilt om eliminationen huvudsakligen sker via njurarna genom aktiv renal sekretion via katjontransportsystemet (organic cationic transport system), t ex trimetoprim. Andra läkemedel (t ex ranitidin, cimetidin) utsöndras endast delvis via denna mekanism och har visats inte interagera med lamivudin. Nukleosidanaloger (t ex didanosin) liksom zidovudin utsöndras inte på detta sätt och interagerar troligen inte med lamivudin.

En lätt ökning av C_{max} (28%) observerades för zidovudin vid samtidigt intag av lamivudin, emellertid sågs ingen signifikant förändring i totalmängden i plasma (AUC). Zidovudin påverkar inte lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

På grund av likheter ska Epivir inte användas samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Dessutom ska Epivir inte tas samtidigt med något annat läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Lamivudins metabolism involverar inte CYP3A och därför interagerar troligtvis inte lamivudin med läkemedel som metaboliseras via detta system (t ex PIs).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följdaktigt minskning av risk för hivöverföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råttor (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placentan hos människor.

Data från mer än 1000 exponeringar under första trimestern och från mer än 1000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och foster/neonatala effekter. Epivir kan användas under graviditet om kliniskt motiverat. Risken för missbildning hos människa är osannolik baserat på dessa data.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med lamivudin och därefter blir gravida bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättningen av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion:

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln (se avsnitt 4.4).

Amning

Efter peroral administrering utsöndrades lamivudin i bröstmjölk i koncentrationer som var jämförbara med dem som uppmätts i serum. Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är

serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (mindre än 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Djurstudier visar att lamivudin inte har några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts vad gäller påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under behandling av hivinfektioner med Epivir.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i sjunkande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: Neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni.

Mycket sällsynt: Pure red cell aplasia.

Metabolism och nutrition

Mycket sällsynt: Laktacidosis

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Huvudvärk, sömnlöshet.

Mycket sällsynt: Perifer neuropati (eller parestesier).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanlig: Hosta, symtom från näsan.

Magtarmkanalen

Vanlig: Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.

Sällsynt: Pankreatit, stegringar av amylas i serum

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: Övergående stegringar av leverenzymerna (ASAT, ALAT).

Sällsynt: Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Utslag, alopeci.

Sällsynt: Angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: Artralgi, muskelproblem.

Sällsynt: Rabdomyolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

1206 hivinfekterade pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatrika patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Lamivudin i mycket höga doser har i akuta djurstudier inte visat någon organtoxicitet. Begränsad information föreligger över konsekvenserna efter akut överdosering på människa. Inga dödsfall har inträffat och patienterna har tillfrisknat. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter överdosering.

Om överdosering inträffar skall patienten noggrant övervakas och symptomatisk terapi ges vid behov. Eftersom lamivudin är dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om det inte har studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosidanalogue, ATC kod J05AF05

Verkningsmekanism

Lamivudin är en nukleosidanalogue som har effekt mot humant immunbristvirus (HIV) och hepatit B-virus (HBV). Lamivudin metaboliseras intracellulärt till den aktiva substansen lamivudin 5'-trifosfat, som huvudsakligen verkar som en kedjeterminator ('chain terminator') vid HIV-virusets omvända transkription. Trifosfatet är en selektiv hämmare av HIV-1- och HIV-2-replikation *in vitro* och är även aktivt mot zidovudinresistenta kliniska isolat av HIV. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin, nevirapin och zidovudin).

Resistens

HIV-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V-aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av omvänt transkriptas. Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos HIV-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudinresistenta virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

In vitro-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrade "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dess fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför skall behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent HIV-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudinresistent HIV-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är fortfarande inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocytmakrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller.

Klinisk effekt och säkerhet:

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat HIV-1-virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point" data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Kliniska studier visar att lamivudin tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling.

Lamivudin har i stor utsträckning använts som komponent i antiretroviral kombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass (NRTIs) eller olika terapiklasser (PIs, NNRTIs).

Belägg från kliniska prövningar på barn som fått lamivudin med andra antiretrovirala läkemedel (abakavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin) har visat att resistensprofilen som observerats hos barn är jämförbar med den som observerats hos vuxna, beträffande upptäckta genotypiska substitutioner och den relativa frekvensen av dem.

Barn som i kliniska prövningar fått lamivudin oral lösning samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel i form av oral lösning utvecklade oftare virusresistens än barn som fått tabletter (se beskrivningen av klinisk erfarenhet av den pediatrika populationen (ARROW-studien) samt avsnitt 5.2).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V mutationen.

Förhållandet mellan HIVs känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg dagligen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV-infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för Zeffix). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin dagligen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.

Dosering en gång per dag (300 mg dagligen): En klinisk studie har visat att Epivir doserat en gång om dagen har likvärdig effekt som dosering två gånger per dag. Dessa resultat uppnåddes i en population som tidigare ej behandlades med antiretroviral terapi och som främst bestod av asymtomatiska hivinfekterade patienter (CDC-stadium A).

Pediatrik population:

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av HIV-infekterade pediatrika patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av HIV-infektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades 669 lämpliga patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	En gång dagligen N (%)
Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8% (95% KI -11,5% till +1,9%), p=0,16	
Vecka 48		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6% (95% KI -8,4% till +5,2%), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-2,3% (95% KI -9,3% till +4,7%), p=0,52	

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma HIV-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämde non-inferiority

marginalen på -12%, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

Vid tidpunkten för randomiseringen till en daglig dos eller två dagliga doser (vecka 0) hade de patienter som fått tablettformuleringen en högre frekvens av virusmängdsuppression jämfört med de som fått någon form av oral lösning vid något tillfälle. Dessa skillnader observerades i varje studerad åldersgrupp. Skillnaderna i suppressionsgrad mellan tabletter och lösning kvarstod till och med vecka 96 för doseringen en dos dagligen.

Andelen försökspersoner i ARROW-studien, randomiserade till en daglig dos eller två dagliga doser abakavir + lamivudin, med plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: Subgruppsanalys per formulering

	Två dagliga doser Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)	En daglig dos Plasma HIV-1 RNA <80 kopior/ml: n/N (%)
Vecka 0 (efter 36 veckors behandling)		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	14/26 (54)	15/30 (50)
Alla behandlingar med tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
Vecka 96		
Någon form av oral lösning vid något tillfälle	13/26 (50)	17/30 (57)
Alla behandlingar med tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotypiska resistensanalyser gjordes på fall med plasma HIV-1 RNA >1000 kopior/ml. Fler fall av resistens upptäcktes hos patienter som hade fått lamivudin oral lösning i kombination med andra antiretrovirala orala lösningar jämfört med de som fick motsvarande doser i form av tabletter. Detta överensstämmer med den lägre graden av antiviral suppression som observerats hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Lamivudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt mellan 80 och 85%. Efter oral administrering uppnås maximal serumkoncentration (C_{max}) efter i genomsnitt ca en timme (t_{max}). Baserat på data hämtat från en studie på friska frivilliga, är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för lamivudin i plasma efter en terapeutisk dos på 150 mg 2 gånger dagligen 1,2 mikrogram/ml (24%) respektive 0,09 mikrogram/ml (27%). Medelvärdet (CV) av AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 4,7 mikrogram timme/ml (18%). Vid en terapeutisk dos på 300 mg 1 gång dagligen är medelvärdet för C_{max} , C_{min} och 24-timmars AUC 2,0 mikrogram/ml (26%), 0,04 mikrogram/ml (34%) respektive 8,9 mikrogram timme/ml (21%).

Samtidigt födointag med lamivudin resulterar i fördröjd t_{max} och sänkt C_{max} (minskat med 47%). Emellertid påverkas inte mängden absorberat lamivudin (baserat på AUC).

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100 % av tablett) omedelbart.

Kombinationsbehandling med zidovudin ökar mängden zidovudin i plasma med 13% och C_{\max} ökar med 28%. Detta anses inte ha någon betydelse för patientens säkerhet och därför behövs ingen dosjustering.

Distribution

Intravenösa studier har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg och halveringstiden i eliminationsfasen är 5-7 timmar. Totalt clearance av lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/timme/kg och sker huvudsakligen renalt (>70%) via katjontransportsystemet (organic cationic transport system).

Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<16% - 36% till serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12. Den verkliga omfattningen av penetrationen är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Metabolism

Den aktiva formen av lamivudin, intracellulärt lamivudintrifosfat, har en förlängd terminal halveringstid i cellen (16 till 19 timmar) jämfört med lamivudins halveringstid i plasma (5 till 7 timmar). Hos 60 friska frivilliga har Epivir 300 mg givet 1 gång dagligen visats vara farmakokinetiskt ekvivalent vid steady state med Epivir 150 mg givet 2 gånger dagligen vad gäller intracellulärt trifosfat AUC_{24} och C_{\max} .

Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska interaktioner av lamivudin med andra läkemedel är liten beroende på den begränsade levermetabolismen (5-10%) och den låga plasmaproteinbindningen.

Eliminering

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Rekommenderade doser för patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min framgår av doseringsavsnittet (se avsnitt 4.2).

Interaktion med trimetoprim, som ingår i trimsulfa, orsakar 40% ökning av lamivudinexponeringen vid terapeutiska doser. Trots detta behöver dosen inte justeras såvida inte patienten även har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.2). Administrering av trimsulfa tillsammans med lamivudin till patienter med nedsatt njurfunktion bör ske först efter noggrant övervägande.

Speciella patientgrupper

Barn: Den absoluta biotillgängligheten av lamivudin (ungefär 58-66%) var lägre hos barn under 12 år. Hos barn uppvisade administrering av tablett som givits samtidigt med andra antiretrovirala tablett ett högre AUC_{∞} och C_{\max} för lamivudin i plasma än oral lösning som givits samtidigt med andra antiretrovirala orala lösningar. Barn som får lamivudin oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en exponering av lamivudin i plasma inom samma intervall som observerats hos vuxna. Barn som får lamivudin orala tablett enligt rekommenderad doseringsregim uppnår en högre exponering av lamivudin i plasma än barn som får oral lösning, eftersom högre doser, i mg/kg, administreras med tablett samt beroende på att tablett har högre biotillgänglighet (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiska studier genomförda på barn med både oral lösning och tablett har visat att dosering en gång dagligen ger ett likvärdigt AUC_{0-24} som dosering två gånger dagligen, när samma dagliga totaldos används.

Farmakokinetiska uppgifter är begränsade från patienter yngre än 3 månader. Hos en vecka gamla spädbarn var lamivudinclearance efter oralt intag reducerat jämfört med äldre pediatrika patienter vilket troligen beror på outvecklad njurfunktion och varierande absorption. För att åstadkomma likartad exponering som hos vuxna och barn är därför en lämplig dos 4 mg/kg kroppsvikt dagligen till spädbarn. Skattningar av den glomerulära filtrationen tyder på att en lämplig dos till barn från 6 veckors ålder skulle kunna vara 8 mg/kg/dag för att uppnå en likartad exponering som hos vuxna.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn under 12 år. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av lamivudin AUC (0-24) (µg.h/ml) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	Åldersgrupp	Lamivudin 8 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Lamivudin 4 mg/kg Dosering två gångar dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gångar dagligen GLS mean ratio (90% KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 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 till 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 till 36 månader (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95% KI) för lamivudin i plasma 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

Graviditet: Lamivudins farmakokinetik i senare delen av graviditeten var likartad den hos icke-gravida kvinnor efter peroral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av lamivudin i höga doser till djur var inte förenade med någon omfattande organtoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna fann man vissa tecken på påverkan på lever- och njurfunktion och i vissa fall dessutom minskad levervikt. De observerade kliniskt relevanta effekterna var en reduktion av antalet röda blodkroppar och neutropeni.

Lamivudin var inte mutagent i bakterietest men liksom många nukleosidanaloger påvisades aktivitet i cytogenetiskt test *in vitro* och i muslymfomtest. Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav omkring 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de förväntade kliniska plasmanivåerna. Eftersom lamivudins mutagena aktivitet *in vitro* inte kunnat konfirmeras i *in vivo* test, bedöms det inte föreligga någon risk för genotoxicitet hos patienter som genomgår behandling med lamivudin.

En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalogs-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos de som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Resultat från långtidsstudier på råttor och möss påvisade ingen karcinogenicitet som har relevans för människa.

En fertilitetsstudie på råttor påvisade att lamivudin inte hade någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros 20% w/v (3 g/15 ml)
Metylparahydroxibensoat (E 218)

Propylparahydroxibensoat (E 216)

Citronsyra, vattenfri
Propylenglykol
Natriumcitrat
Artificiella smaktillsatser (jordgubb/banan)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad flaska är hållbar en månad

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 240 ml lamivudin 10 mg/ml oral lösning i vit plastflaska av polyetylen (HDPE) med barnsäkert lock. Förpackningen innehåller även en adapter till sprutan i polyeten och en 10 ml doseringsspruta för oral användning som består av en sprutcyllinder av polypropen (med ml gradering) och en kolvstång av polyeten.

Doseringssprutan skall användas för uppmätning av förskrivna dos oral lösning. Instruktion för användning finns i förpackningen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex

TW8 9GS
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande : 8 augusti 1996

Datum för förnyat godkännande: 28 juli 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Filmdragerade tabletter

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Storbritannien

eller

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

Oral lösning:

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

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

BURKKARTONG MED 60 FILMDRAGERADE TABLETTER (150 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller
lamivudin 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
Tabletter med brytskåra

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

epivir 150 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

BURKETIKETT X 60 FILMDRAGERADE TABLETTER (150 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller lamivudin 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
Tabletter med brytskåra

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BLISTER MED 60 FILMDRAGERADE TABLETTER (150 mg)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller
lamivudin 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE UTOM SYN. OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

epivir 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 150 mg tabletter
lamivudin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare UK Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL FLASKAN MED ORAL LÖSNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epivir 10 mg/ml oral lösning
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml oral lösning innehåller 10 mg lamivudin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller även socker och konserveringsmedel: metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flaskan innehåller:
240 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

Öppnad flaska hållbar en månad

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

epivir 10 mg/ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FLASKAN MED ORAL LÖSNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 10 mg/ml oral lösning
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT SUBSTANS

1 ml oral lösning innehåller 10 mg lamivudin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller även socker och konserveringsmedel: metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flaskan innehåller:
240 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM DET SÅ NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

Öppnad flaska hållbar en månad

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/002

13. TILLVERKINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BURK MED 30 FILMDRAGERADE TABLETTER (300 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller
lamivudin 300 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

epivir 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

BURK MED 30 FILMDRAGERADE TABLETTER (300 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller
lamivudin 300 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL BLISTER MED 30 FILMDRAGERADE TABLETTER (300 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter
lamivudin

2. DEKLARATION AV AKTIVT SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller
lamivudin 300 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VAUTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/015/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

epivir 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epivir 300 mg tablett
lamivudin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare UK Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter *lamivudin*

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epivir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir
3. Hur du tar Epivir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epivir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epivir är och vad det används för

Epivir används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.

Den aktiva substansen i Epivir är lamivudin. Epivir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI)*.

Epivir botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Epivir på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir

Ta inte Epivir:

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).

Kontrollera med din läkare om du tror något av detta gäller dig.

Var särskilt försiktig med Epivir

En del patienter som tar Epivir eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Epivir utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- **om du eller ditt barn har någon njursjukdom**, dosen kan behöva ändras.
Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller,

inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Epivir.

Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Skydda andra människor

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling.

Diskutera med din läkare om nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Andra läkemedel och Epivir

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Epivir.

Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Epivir:

- andra läkemedel som innehåller lamivudin (som används för behandling av **hivinfektion eller hepatit B-infektion**)
- emtricitabin (som används för behandling av **hivinfektion**)
- höga doser av **co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol)**, ett antibiotikum
- kladribin (används för att behandla hårcellsleukemi).

Tala om för din läkare om du behandlas med något av dessa läkemedel.

Graviditet

Om du är gravid, blir gravid eller planerar att bli gravid, tala med din läkare om riskerna och fördelarna med att ta Epivir under din graviditet.

Epivir och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet. Om du har tagit Epivir under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning

Kvinnor som är hivpositiva får inte amma eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Epivir kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att amma:

Tala med din läkare omgående.

Körförmåga och användning av maskiner

Epivir påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Epivir

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj tablettarna hela med lite vatten. Epivir kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tabletterna hela kan du krossa och blanda dem med en liten mängd mat eller dryck och ta hela dosen omedelbart.

Håll regelbunden kontakt med din läkare

Epivir hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Epivir utan läkarens inrådan.

Hur mycket du ska ta

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg:

Den vanliga dosen av Epivir är 300 mg dagligen. Detta kan antingen tas som en 150 mg tablett två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller som två 150 mg tabletter en gång dagligen enligt läkarens ordination.

Barn som väger minst 20 kg och mindre än 25 kg:

Den vanliga dosen av Epivir är 225 mg dagligen. Detta kan antingen tas som 75 mg (en halv 150 mg tablett) på morgonen och 150 mg (en hel 150 mg tablett) på kvällen, eller som 225 mg (en och en halv 150 mg tablett) en gång dagligen enligt läkarens ordination.

Barn som väger minst 14 kg och mindre än 20 kg:

Den vanliga dosen av Epivir är 150 mg dagligen. Detta kan antingen ges som 75 mg (en halv 150 mg tablett) två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller som 150 mg (en 150 mg tablett) en gång dagligen enligt läkarens ordination.

En oral lösning av Epivir finns också tillgänglig för behandling av barn äldre än 3 månader eller för personer som behöver en lägre dos än normalt eller som inte kan ta tabletter.

Om du eller ditt barn har någon njursjukdom kan dosen ändras.

Tala med din läkare om detta gäller för dig eller ditt barn.

Om du har tagit för stor mängd av Epivir

Att av misstag ta för mycket Epivir orsakar troligtvis inga allvarliga problem. Om du av misstag tagit för mycket Epivir, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Epivir

Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Epivir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Liksom biverkningarna som nämns nedan för Epivir kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- buksmärta
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- muskelsmärta och obehag
- ledsmärta
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov är:

- en minskning i antalet celler som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- stegring av leverenzymnivåer.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg och som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstorad lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*).

En sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas.

Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i armar, ben, händer eller fötter.

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*ren erythrocytopeni*).

Om du får biverkningar

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

Gamla infektioner kan blossa upp

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Epivir:

Tala med din läkare omgående. Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Kännetecknen på osteonekros innefattar:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvårighet.

Om du märker något av dessa symtom:

Berätta för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epivir ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lamivudin.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärnan: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (glutenfri) och magnesiumstearat.

Filmdrageringen: hypromellos, titandioxid, makrogol, polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Epivir 150 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i vita polyetylen-burkar eller i blisterförpackningar med 60 tabletter. Tabletterna är vita, diamantformade, filmdragerade med skåra och märkta med "GXCJ7" på båda sidor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**Tillverkare**

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

eller

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

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 7312687
lv-epasts@gsk.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Epivir 10 mg/ml oral lösning *lamivudin*

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epivir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir
3. Hur du tar Epivir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epivir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epivir är och vad det används för

Epivir används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.

Den aktiva substansen i Epivir är lamivudin. Epivir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI)*.

Epivir botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Epivir på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir

Ta inte Epivir:

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).

Kontrollera med din läkare om du tror något av detta gäller dig.

Var särskilt försiktig med Epivir

En del patienter som tar Epivir eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Epivir utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- **om du eller ditt barn har någon njursjukdom**, dosen kan behöva ändras.
Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller,

inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Epivir.

Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Skydda andra människor

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling.

Diskutera med din läkare om nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Andra läkemedel och Epivir

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Epivir.

Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Epivir:

- andra läkemedel som innehåller lamivudin (som används för behandling av **hivinfektion eller hepatit B-infektion**)
- emtricitabin (som används för behandling av **hivinfektion**)
- höga doser av **co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol)**, ett antibiotikum
- kladribin (används för att behandla hårcellsleukemi).

Tala om för din läkare om du behandlas med något av dessa läkemedel.

Graviditet

Om du är gravid, blir gravid eller planerar att bli gravid, tala med din läkare om riskerna och fördelarna med att ta Epivir under din graviditet.

Epivir och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet. Om du har tagit Epivir under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning

Kvinnor som är hivpositiva får inte amma eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Epivir kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att amma:

Tala med din läkare omgående.

Körförmåga och användning av maskiner

Epivir påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Epivir

Om du är diabetiker tänk på att varje dos (150 mg = 15 ml) innehåller 3 g socker.

Epivir innehåller sackaros. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Sackaros kan skada tänderna.

Epivir innehåller också konserveringsmedel (*parahydroxibensoater*) som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

3. Hur du tar Epivir

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Epivir kan tas med eller utan mat.

Håll regelbunden kontakt med din läkare

Epivir hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Epivir utan läkarens inrådan.

Hur mycket du ska ta

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg:

Den vanliga dosen av Epivir är 30 ml (300 mg) en gång dagligen. Detta kan antingen tas som 15 ml (150 mg) två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller som 30 ml (300 mg) en gång dagligen.

Barn från 3 månaders ålder som väger mindre än 25 kg:

Dosen beror på barnets kroppsvikt. Den vanliga dosen av Epivir är 4 mg/kg två gånger dagligen (med ungefär 12 timmar mellan doserna), eller 8 mg/kg en gång dagligen, upp till en maximal totaldos på 300 mg dagligen.

Använd doseringssprutan i förpackningen för att mäta upp den korrekta dosen.

1. **Skruva av flaskans plastlock** och spara det.
2. Håll flaskan i ett stadigt grepp och **tryck ned plastadaptorn ordentligt i flaskhalsen.**
3. **Sätt in doseringssprutan** ordentligt i adaptorn.
4. Vänd flaskan upp och ned.
5. **Drag ut kolvstången** och mät upp den första delen av ordinerad dos.
6. Vänd flaskan rätt och **tag loss sprutan** ur adaptorn.
7. **För in doseringssprutan i munnen** och rikta den mot insidan av kinden. **Tryck långsamt ut dosen och tillåt tid att svälja.** En för kraftig stråle mot svalget kan medföra kvävningsrisk.
8. **Upprepa steg 3 till 7** på samma sätt tills du har tagit hela dosen. *Om din dos är t.ex. 15 ml, behöver du ta en hel och en halvfull spruta med läkemedlet.*
9. **Ta bort doseringssprutan från flaskan** och **skölj** den noga i rent vatten. Låt den torka helt innan du använder den igen.
10. **Skruva fast locket på flaskan ordentligt**, låt adaptorn sitta kvar.

Om du eller ditt barn har någon njursjukdom kan dosen ändras.

Tala med din läkare om detta gäller för dig eller ditt barn.

Om du har tagit för stor mängd av Epivir

Att av misstag ta för mycket Epivir orsakar troligtvis inga allvarliga problem. Om du av misstag tagit för mycket Epivir, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Epivir

Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Epivir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Liksom biverkningarna som nämns nedan för Epivir kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under "Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv".

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- buksmärta
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- muskelsmärta och obehag
- ledsmärta
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov är:

- en minskning i antalet celler som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- stegring av leverenzymnivåer.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg och som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstorad lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*).

En sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas.

Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i armar, ben, händer eller fötter.

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*ren erythrocytopeni*).

Om du får biverkningar

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

Gamla infektioner kan blossa upp

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Epivir:

Tala med din läkare omgående. Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Kännetecknen på osteonekros innefattar:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvärighet.

Om du märker något av dessa symtom:

Berätta för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epivir ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Öppnad förpackning är hållbar i en månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lamivudin.

Den orala lösningen innehåller också följande innehållsämnen: socker (sackaros 3 g/15 ml), metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, propylenglykol, vatten, syntetiska smakämnen (jordgubbe/banan).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Epivir oral lösning tillhandahålls i vita flaskor av polyeten med 240 ml lösning. En doseringsspruta och en plastadapter till flaskan finns med i förpackningen.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare

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

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Storbritannien

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Lietuva

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

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

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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

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

France

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

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 7312687
lv-epasts@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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Epivir 300 mg filmdragerade tabletter *lamivudin*

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epivir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir
3. Hur du tar Epivir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epivir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epivir är och vad det används för

Epivir används för behandling av hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus) hos vuxna och barn.

Den aktiva substansen i Epivir är lamivudin. Epivir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI)*.

Epivir botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktiga för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Epivir på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

2. Vad du behöver veta innan du tar Epivir

Ta inte Epivir:

- om du är **allergisk** mot lamivudin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).
Kontrollera med din läkare om du tror något av detta gäller dig.

Var särskilt försiktig med Epivir

En del patienter som tar Epivir eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C (om du har hepatit B-infektion ska du inte sluta ta Epivir utan att ha rådfrågat din läkare eftersom din hepatit kan komma tillbaka)
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- **om du har någon njursjukdom**, dosen kan behöva ändras.
Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller, inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information.**

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Epivir.

Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Skydda andra människor

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling.

Diskutera med din läkare om nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Andra läkemedel och Epivir

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Epivir.

Dessa läkemedel bör inte tas tillsammans med Epivir:

- andra läkemedel som innehåller lamivudin (som används för behandling av **hivinfektion eller hepatit B-infektion**)
- emtricitabin (som används för behandling av **hivinfektion**)
- höga doser av **co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol)**, ett antibiotikum
- kladribin (används för att behandla härcellsleukemi).

Tala om för din läkare om du behandlas med något av dessa läkemedel.

Graviditet

Om du är gravid, blir gravid eller planerar att bli gravid, tala med din läkare om riskerna och fördelarna med att ta Epivir under din graviditet.

Epivir och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet. Om du har tagit Epivir under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning

Kvinnor som är hivpositiva får inte amma eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Epivir kan också gå över i bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att amma:

Tala med din läkare omgående.

Körförmåga och användning av maskiner

Epivir påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Epivir

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Swälj tabletterna hela med lite vatten. Epivir kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tabletterna hela kan du krossa och blanda dem med en liten mängd mat eller

dryck och ta hela dosen omedelbart.

Håll regelbunden kontakt med din läkare

Epivir hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.

Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Epivir utan läkarens inrådan.

Hur mycket du ska ta

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg:

Den vanliga dosen är en 300 mg tablett en gång dagligen.

Epivir finns också tillgänglig som en tablett i styrkan 150 mg för behandling av barn äldre än 3 månader som väger mindre än 25 kg.

En oral lösning av Epivir finns också tillgänglig för behandling av barn äldre än 3 månader eller för personer som behöver en lägre dos än normalt eller som inte kan ta tablett.

Om du har någon njursjukdom kan din dos ändras.

Tala med din läkare om detta gäller för dig

Om du har tagit för stor mängd av Epivir

Att av misstag ta för mycket Epivir orsakar troligtvis inga allvarliga problem. Om du av misstag tagit för mycket Epivir, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Epivir

Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Epivir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Liksom biverkningarna som nämns nedan för Epivir kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:

- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- buksmärta

- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- generell (allmän) sjukdomskänsla
- muskelsmärta och obehag
- ledsnärta
- sömnsvårigheter (*insomni*)
- hosta
- irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag
- håravfall (*alopeci*).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare:

Mindre vanliga biverkningar som kan påvisas i blodprov är:

- en minskning i antalet celler som är involverade i blodkoagulation (*trombocytopeni*)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller lågt antal vita blodkroppar (*neutropeni*)
- stegring av leverenzymnivåer.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte, tunga eller svalg och som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- leversjukdomar, såsom gulsot, förstörd lever eller fettlever, inflammation (*hepatit*).

En sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- ökning av ett enzym som kallas amylas.

Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i armar, ben, händer eller fötter.

En mycket sällsynt biverkning som kan påvisas i blodprov är:

- svikt i benmärgens förmåga att bilda nya röda blodkroppar (*ren erythrocytopeni*).

Om du får biverkningar

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon av dessa biverkningar blir svår eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

Gamla infektioner kan blossa upp

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i

händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Epivir:

Tala med din läkare omgående. Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Kännetecknen på osteonekros innefattar:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvärighet.

Om du märker något av dessa symtom:

Berätta för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epivir ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lamivudin.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärnan: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (glutenfri) och magnesiumstearat.

Filmrageringen: hypromellos, titandioxid, svart järnoxid (E172), makrogol, polysorbit 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Epivir 300 mg filmragerade tabletter tillhandahålls i vita polyetylen-burkar eller i blisterförpackningar med 30 tabletter. Tabletterna är gråa, diamantformade och märkta med "GXEJ7" på ena sidan.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Tillverkare

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

eller

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

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 7312687
lv-epasts@gsk.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.