

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 150 mg филмирани таблетки

Еривир 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еривир 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин (lamivudine).

Еривир 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ламивудин (lamivudine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка от 150 mg съдържа 0,378 mg натрий.

Всяка таблетка от 300 mg съдържа 0,756 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Еривир 150 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели, с форма наподобяваща диамант, делителна черта и гравирани надпис “GX CJ7” върху двете повърхности.

Еривир 300 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Сива, с форма наподобяваща диамант и гравирани надпис “GX EJ7” върху едната повърхност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Еривир може да се приема със или без храна.

С цел осигуряване прилагането на цялата доза най-добре е таблетката(ите) да се поглъщат без да се разтрошават.

Еривир е наличен и под формата на перорален разтвор за деца на възраст над три месеца с телесно тегло под 14 kg или за пациенти, които не могат да поглъщат таблетки (вж. точка 4.4). Пациенти, които променят лекарствената форма ламивудин (от перорален разтвор на таблетки, или обратно), трябва да спазват препоръките за дозиране, които са специфични за съответната лекарствена форма (вж. точка 5.2).

Алтернативно, за пациенти, които не могат да поглъщат таблетки, таблетката(ите) могат да се разтрошат и да се добавят към малко количество полутвърда храна или течност, като цялото количество трябва да се погълне незабавно (вж. точка 5.2).

Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Препоръчителната доза Еривир е 300 mg дневно. Тя може да се прилага по 150 mg два пъти дневно или 300 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Таблетката от 300 mg е подходяща само за терапевтичен режим на дозиране веднъж дневно.

Деца (с тегло под 25 kg):

За Еривир таблетки се препоръчва дозиране съобразно групите по телесно тегло.

Деца с тегло ≥ 20 kg до < 25 kg: Препоръчителната доза е 225 mg дневно. Тя може да се приложи като 75 mg (половин таблетка от 150 mg) сутрин и 150 mg (една цяла таблетка от 150 mg) вечер или 225 mg (една таблетка и половина от 150 mg) веднъж дневно.

Деца с тегло от 14 kg до < 20 kg: Препоръчителната доза е 150 mg дневно. Тя може да се приложи като 75 mg (половин таблетка от 150 mg) два пъти дневно или 150 mg (една цяла таблетка от 150 mg) веднъж дневно.

Деца на възраст от три месеца: Тъй като при тази популация пациенти не може да се постигне точно дозиране с таблетка от 300 mg без делителна черта, се препоръчва приложение на Еривир 150 mg таблетки с делителна черта, като се следват съответните препоръки за дозиране.

Деца на възраст под три месеца: Липсата на достатъчно данни не позволява да се препоръча подходяща дозировка (вж. точка 5.2).

Пациенти, при които се преминава от режим с два приема дневно към режим с един прием дневно трябва да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително 12 часа след последната двукратна дневна доза и след това да продължат да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително на всеки 24 часа. Когато се преминава обратно към режим с два приема дневно пациентите трябва да приемат препоръчителната двукратна дневна доза приблизително 24 часа след последната еднократна дневна доза.

Специални популации:

Старческа възраст: Липсват конкретни данни, но се препоръчва специално внимание в тази възрастова група поради промените, свързани с възрастта, каквито са намаляването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Бъбречно увреждане: Поради намаления клирънс плазмените концентрации на ламивудин са повишени при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min се налага корекция на дозировката и във връзка с това се препоръчва приложение на Еривир перорален разтвор (вж. таблиците).

Препоръки за дозиране - Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	300 mg или 150 mg	300 mg веднъж дневно или 150 mg два пъти дневно
от 30 до <50	150 mg	150 mg веднъж дневно
< 30 Тъй като са необходими дози под 150 mg се препоръчва използване на перорален разтвор		
от 15 до <30	150 mg	100 mg веднъж дневно
от 5 до <15	150 mg	50 mg веднъж дневно
<5	50 mg	25 mg веднъж дневно

Няма данни за приложението на ламивудин при деца с бъбречно увреждане. На базата на допускане, че клирънсите на креатинина и ламивудин при децата са аналогични на тези при възрастните, се препоръчва дозата при деца с бъбречно увреждане да бъде редуцирана в зависимост от креатининовия клирънс в същите пропорции, както при възрастните. EpiVir 10 mg/ml перорален разтвор може да е най-подходящата лекарствена форма за достигане на препоръчителната доза при деца с бъбречно увреждане на възраст най-малко 3 месеца и тегло по-малко от 25 kg.

Препоръки за дозиране - Деца на възраст най-малко 3 месеца и тегло по-малко от 25 kg:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	10 mg/kg или 5 mg/kg	10 mg/kg веднъж дневно или 5 mg/kg два пъти дневно
от 30 до < 50	5 mg/kg	5 mg/kg веднъж дневно
от 15 до < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg веднъж дневно
от 5 до < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg веднъж дневно
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg веднъж дневно

Чернодробно увреждане: Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от нарушената функция на черния дроб. Следователно не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, освен ако не се съпътства и от бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Не се препоръчва употребата на EpiVir като монотерапия.

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

Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на високостепенен вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранната фаза при комбиниране на ламивудин с тенофовир дизопроксил fumarat и абакавир, както и с тенофовир дизопроксил fumarat и диданозин в режим на дозиране един път дневно.

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

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

Митохондриална дисфункция след експозиция in utero: Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипидемия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунната реактивация: В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнишни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване: В случаите, при които ламивудин се прилага едновременно за лечение на инфекции с HIV и инфекции, причинени от вируса на хепатит В (HBV), допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

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

Ако приемът на EpiVir при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV), се преустанови, се препоръчва периодически проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за репликация на вируса на хепатит В (HBV), тъй като преустановяването на приема на ламивудин може да доведе до екзацербация на хепатита (вж. кратката характеристика на Zeffix).

При пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация: В проучване, проведено при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1 Проучване ARROW) са съобщавани по-ниски нива на вирусологична супресия и по-честа вирусна резистентност при деца, приемащи EpiVir перорален разтвор, в сравнение с тези, приемащи лекарствена форма таблетки. При деца, когато е възможно, за предпочитане трябва да се използва EpiVir под форма на таблетки.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарствени взаимодействия: EpiVir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са извършвани само при възрастни.

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

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg води до 40 % повишаване на експозицията на ламивудин, дължащо се на триметоприм; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Въпреки това, не се налага коригиране на дозата на ламивудин, освен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Едновременното прилагане на ламивудин с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и токсоплазмоза трябва да се избягва.

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активна бъбречна секреция чрез системата на транспорт на органични катиони, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с ламивудин. Нуклеозидните аналози (напр. диданозин) като зидовудин не се елиминират чрез този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с ламивудин.

Умерено увеличение на C_{max} (28 %) на зидовудин е било наблюдавано при едновременно прилагане с ламивудин, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Зидовудин не оказва влияние върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Поради сходство, Епивир не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, Епивир не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

In vitro ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

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

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин (AUC_{∞}) и с 28%, 52%, и 55% на C_{max} на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Епивир с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусното натоварване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Проучванията при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. Епивир може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо. Въз основа на тези данни, рискът от малформации при хора е малко вероятен.

При пациентите, ко-инфектирани с хепатит, които се лекуват с ламивудин и след това забременяват, трябва да се има предвид възможността от рецидив на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция:

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при бебета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

След перорално приложение ламивудин се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на тези, установени в серума. Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст. Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ламивудин няма ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на лечение на HIV-заболяване с EpiVir.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в ред на намаляване на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

Много редки: Изолирана аплазия на червените кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, безсъние

Много редки: Периферна невропатия (или парестезия)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, симптоми от страна на носа

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария

Редки: Панкреатит, повишаване на стойностите на серумната амилаза

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Преходно повишаване на стойностите на чернодробните ензими - АСАТ, АЛАТ (AST, ALT)

Редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, алопеция

Редки: Ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Артралгия, мускулни смущения

Редки: Рабдомиолиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, неразположение, треска

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

1 206 HIV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677), 669 от които приемат абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозиден аналог, АТС код: J05AF05.

Механизъм на действие

Ламивудин е нуклеозиден аналог, активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV). Ламивудин се метаболизира вътреклетъчно до активния метаболит ламивудин 5'-трифосфат. Основният му механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на HIV. Трифосфатът притежава селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Той е активен и срещу резистентни на зидовудин клинични изолати на HIV. Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентност

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

In vitro данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим, въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържане на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация, трябва да се обмисля само при случаи, когато няма други активни NRTI.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена при антиретровирусните лекарства от групата на нуклеозидните инхибитори. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1. Абакавир запазва антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

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

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията ламивудин със зидовудин намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от

клиничните изпитвания показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

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

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

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти, приемащи ламивудин с други антиретровирусни лекарства (абакавир, невирапин/ефавиренц или зидовудин) показват, че профилът на резистентност, наблюдаван при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, по отношение на установени генотипни субституции и тяхната относителна честота.

В клинични изпитвания деца, приемащи ламивудин перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори, по-често развиват вирусна резистентност от деца, приемащи таблетки (вж. описанието на клиничния опит при педиатрична популация (проучване ARROW) и точка 5.2).

Установена е ефикасност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. ламивудин, при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V вирусни мутации.

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

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

Ламивудин не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV).

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

Педиатрична популация:

Направено е рандомизирано сравнение на режим, включващ приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната Здравна Организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмичен режим, включващ приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 избрани участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на

абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. Трябва да се отбележи, че при това проучване липсват клинични данни за деца под една година. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор въз основа на плазмена HIV-1 РНК по-малко от 80 копия/ml на 48-ма седмица и 96-та седмица при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW (обсервационен анализ)

	Два пъти дневно N (%)	Веднъж дневно N (%)
Седмица 0 (След ≥36 седмици лечение)		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-4,8% (95% CI -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Седмица 48		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-1,6% (95% CI -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Седмица 96		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-2,3% (95% CI -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Във фармакокинетично проучване (PENTA 15), при четири вирусологично контролирани участници на възраст под 12 месеца, режимът на прилагане на абакавир плюс ламивудин перорален разтвор е променен от два пъти дневно на веднъж дневно. Трима участници са имали неустановимо вирусно натоварване, а един е имал плазмена HIV-РНК 900 копия/ml на 48-ма седмица. При тези участници не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

Групата, приемаща абакавир + ламивудин веднъж дневно, показва неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност -12% за първичната крайна точка от <80 с/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (<200с/ml, <400с/ml, <1 000с/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенност на еднократен спрямо двукратен дневен прием не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусното натоварване при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

По време на рандомизирането на приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно (Седмица 0), пациентите, които са приемали лекарствена форма таблетки имат по-високо ниво на супресия на вирусния товар от тези, които по което и да е време са приемали лекарствена форма разтвор. Тези разлики са наблюдавани във всяка от различните проучвани възрастови групи. Тази разлика в степента на супресия между таблетки и разтвор се запазва в продължение на Седмица 96 при приложение веднъж дневно.

Съотношение на участници при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW с плазмена HIV-1 РНК <80 копия/ml: Подгрупов анализ по лекарствена форма

	Два пъти дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml: n/N (%)	Веднъж дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml: n/N (%)
Седмица 0 (след 36 седмици лечение)		
Схема с разтвор по което и да е време	14/26 (54)	15/30 (50)
Схема с таблетки през цялото време	236/305 (77)	222/305 (73)
Седмица 96		
Схема с разтвор по което и да е време	13/26 (50)	17/30 (57)
Схема с таблетки през цялото време	221/300 (74)	213/301 (71)

Направен е анализ на генотипната резистентност в проби от плазма на HIV-1 РНК >1 000 копия/ml. Повече случаи на резистентност са установени при пациенти, които са приемали ламивудин разтвор в комбинация с други антиретровирусни разтвори в сравнение с тези, които са приемали подобни дози от лекарствена форма таблетки. Това е в съответствие с по-ниските нива на вирусна супресия, наблюдавани при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламивудин се резорбира добре в гастроинтестиналния тракт и бионаличността на перорално приложението ламивудин при възрастни обикновено е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. Въз основа на данни от изпитване при здрави доброволци е установено, че при терапевтични дози от 150 mg два пъти дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} и C_{min} на ламивудин са съответно 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) и 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %). Средната (CV) AUC при интервал на дозиране от 12 часа е 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). При терапевтична доза от 300 mg веднъж дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} , C_{min} и AUC за 24 часа са съответно 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) и 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Таблетките от 150 mg са биоеквивалентни и дозо-пропорционални на таблетките от 300 mg по отношение на AUC_{∞} , C_{max} и t_{max} . Eprivir таблетки са биоеквивалентни на Eprivir перорален разтвор по отношение на AUC_{∞} и C_{max} при възрастни. Наблюдавани са разлики по отношение на абсорбцията между възрастната и педиатричната популации (вж. Специални популации).

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

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да окаже влияние върху качеството на лекарството и затова не се очаква да промени клиничния ефект. Това заключение се основава на физикохимичните и фармакокинетичните данни, приемайки, че пациентът разтрошава и прехвърля 100 % от таблетката и незабавно я поглъща.

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

Разпределение

При изследвания след интравенозно приложение средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаван е среден плазмен полуживот от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, с преобладаващо отделяне през бъбреците (> 70 %) чрез системата на транспорт на органични катиони.

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

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

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че отделянето на ламивудин се повлиява от нарушената бъбречна функция. Препоръчителната схема на дозиране при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min е показана в раздела за дозировката (вж. точка 4.2).

Взаимодействието с триметоприм, съставна част на ко-тримоксазол, води до увеличение с 40 % на експозицията на ламивудин в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (вж. точки 4.5 и 4.2). Прилагането на ко-тримоксазол с ламивудин при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

Специални популации

Деца: Абсолютната бионаличност на ламивудин (приблизително 58-66 %) е по-ниска при пациенти под 12 години. При деца приложението на таблетки, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни таблетки води до по-високи плазмени AUC_∞ и C_{max} на ламивудин в сравнение с перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори. Деца, приемащи ламивудин перорален разтвор в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат плазмена експозиция на ламивудин в диапазона на стойностите, наблюдавани при възрастни. Деца, приемащи ламивудин перорални таблетки в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат по-висока плазмена експозиция на ламивудин от деца, приемащи перорален разтвор, тъй като с лекарствената форма таблетка се прилагат по-високи дози mg/kg и лекарствената форма таблетка има по-висока бионаличност (вж. точка 4.2). Педиатричните фармакокинетични проучвания с лекарствените форми перорален разтвор и таблетка показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC₀₋₂₄, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза.

Фармакокинетичните данни за пациенти на възраст под три месеца са ограничени. При новородени на възраст една седмица клирънсът на ламивудин при перорален прием е по-малък в сравнение с този при по-големи деца. Това вероятно се дължи на незрялост на бъбречната функция и вариабилна резорбция. Ето защо, за да се постигнат еднакви експозиции при възрастни и деца, подходяща доза за новородени е 4 mg/kg/ден. Оценките на гломерулната филтрация предполагат, че за да се постигне еднаква експозиция при възрастни и деца, подходяща доза за деца на възраст на и над шест седмици може да бъде 8 mg/kg/ден.

Получени са фармакокинетични данни от 3 фармакокинетични проучвания (PENTA 13, PENTA 15 и ARROW PK подпроучване), включващи деца на възраст под 12 години. Данните са представени в таблицата по-долу:

Обобщени данни за плазмената AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) на ламивудин в стационарно състояние и статистическо сравнение на перорално приложение веднъж дневно и два пъти дневно в проучванията

Проучване	Възрастова група	Ламивудин 8mg/kg приложение веднъж дневно Средно геометрично (95% CI)	Ламивудин 4 mg/kg приложение два пъти дневно Средно геометрично (95% CI)	Сравнение веднъж спрямо два пъти дневно GLS Средно отношение (90% CI)
ARROW PK подпроучване Част 1	3 до 12 години (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 до 12 години (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 до 36 месеца (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

В проучването PENTA 15 средната геометрична плазмена AUC(0-24) (95% CI) на ламивудин на четирима участници на възраст под 12 месеца, които са преминали от режим на приложение два пъти дневно на режим на приложение веднъж дневно (вж. точка 5.1) е 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение веднъж дневно и 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение два пъти дневно.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 40-50 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, смята се,

че ламивудин не би трябвало да представлява риск за генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

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

Резултатите от продължителни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не са показали канцерогенен потенциал, който да е от значение за човека.

Проучване по отношение на фертилитета при плъхове показва, че ламивудин няма ефект върху фертилитета при мъжките или женските индивиди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Еривир 150 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460)

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Полисорбат 80

Еривир 300 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460)

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Черен железен оксид (E172)

Макрогол

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Еpivir 150 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност: 5 години

Блистерни опаковки от поливинилхлорид/алуминиево фолио: 2 години

Еpivir 300 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност: 3 години

Блистерни опаковки от поливинилхлорид/алуминиево фолио: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еpivir 150 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка, непозволяваща отваряне от деца или блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио. Всяка опаковка съдържа 60 таблетки.

Еpivir 300 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка, непозволяваща отваряне от деца или блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио. Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еpivir 150 mg филмирани таблетки

EU/1/96/015/001 (бутилка)

EU/1/96/015/004 (блистерна опаковка)

Еpivir 300 mg филмирани таблетки

EU/1/96/015/003 (бутилка)

EU/1/96/015/005 (блистерна опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еривир 150 mg филмирани таблетки

Дата на първо разрешаване: 8 август 1996 г.

Дата на последно подновяване: 28 юли 2006 г.

Еривир 300 mg филмирани таблетки

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2001 г.

Дата на последно подновяване: 28 юли 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eprivir 10 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 10 mg ламивудин (lamivudine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка доза от 15 ml съдържа 3 g захароза (20 % w/v).

Метил парахидроксибензоат

Пропил парахидроксибензоат

Всяка доза от 15 ml съдържа 300 mg пропиленгликол.

Всяка доза от 15 ml съдържа 44,1 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Eprivir може да се прилага със или без храна.

Eprivir е наличен и под формата на таблетки за пациенти с телесно тегло най-малко 14 kg (вж. точка 4.4).

Пациенти, които променят лекарствената форма ламивудин (от перорален разтвор на таблетки, или обратно), трябва да спазват препоръките за дозиране, които са специфични за съответната лекарствена форма (вж. точка 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетки, таблетките могат да се разтрошат и прибавят към малко количество полутвърда храна или течност, които трябва да се приемат веднага (вж. точка 5.2).

Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Препоръчителната доза Eprivir е 300 mg дневно. Тя може да се прилага по 150 mg (15 ml) два пъти дневно или 300 mg (30 ml) веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Деца (с тегло под 25 kg):

Деца на възраст от 1 година: Препоръчителната доза е 0,5 ml/kg (5 mg/kg) два пъти дневно или 1 ml/kg (10 mg/kg) веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Деца на възраст от три месеца до една година: Препоръчителната доза е 0,5 ml/kg (5 mg/kg) два пъти дневно. Ако не е възможно приложение два пъти дневно, може да се обмисли приложение веднъж дневно (10 mg/kg/day). Трябва да се има предвид, че данните от режима на приложение веднъж дневно са много ограничени в тази популация (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под три месеца: Липсата на достатъчно данни не позволява да се препоръча подходяща дозировка (вж. точка 5.2).

Пациенти, при които се преминава от режим с два приема дневно към режим с един прием дневно трябва да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително 12 часа след последната двукратна дневна доза и след това да продължат да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително всеки 24 часа. Когато се преминава обратно към режим с два приема дневно пациентите трябва да приемат препоръчителната двукратна дневна доза приблизително 24 часа след последната еднократна дневна доза.

Специални популации:

Старческа възраст: Липсват конкретни данни, но се препоръчва специално внимание в тази възрастова група поради промените, свързани с възрастта, каквито са намаляването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Бъбречно увреждане: Поради намаления клирънс плазмените концентрации на ламивудин са повишени при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане. Това налага хпромьяна на дозата (вж. таблиците).

Препоръки за дозиране - Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	300 mg (30 ml) или 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) веднъж дневно или 150 mg (15 ml) два пъти дневно
30 до < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) веднъж дневно
15 до < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) веднъж дневно
5 до < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) веднъж дневно
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) веднъж дневно

Няма данни за приложението на ламивудин при деца с бъбречно увреждане. На базата на допускане, че клирънсите на креатинина и ламивудин при децата са аналогични на тези при възрастните, се препоръчва дозата при деца с бъбречно увреждане да бъде редуцирана в зависимост от креатининовия клирънс в същите пропорции, както при възрастните. EpiVir 10 mg/ml перорален разтвор може да е най-подходящата лекарствена форма за достигане на препоръчителната доза при деца с бъбречно увреждане на възраст най-малко 3 месеца и тегло по-малко от 25 kg.

Препоръки за дозиране - Деца на възраст най-малко 3 месеца и тегло по-малко от 25 kg:

Креатининов клирънс (ml/min)	Първа доза	Поддържаща доза
≥ 50	10 mg/kg или 5 mg/kg	10 mg/kg веднъж дневно или 5 mg/kg два пъти дневно
от 30 до < 50	5 mg/kg	5 mg/kg веднъж дневно
от 15 до < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg веднъж дневно
от 5 до < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg веднъж дневно
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg веднъж дневно

Чернодробно увреждане: Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от нарушената функция на черния дроб. Следователно не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, освен ако не се съпътства и от бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Не се препоръчва употребата на EpiVir като монотерапия.

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

Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на високостепенен вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранната фаза при комбиниране на ламивудин с тенофовир дизопроксил фумарат и абакавир, както и с тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин в режим на дозиране един път дневно.

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

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

Митохондриална дисфункция след експозиция in utero: Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които in utero и/или след раждането са били изложени на

нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунната реактивация: В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение. При условия на имунна реактивация е съобщавано и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване: В случаите, при които ламивудин се прилага едновременно за лечение на инфекции с HIV и инфекции причинени от вируса на хепатит В (HBV), допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

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

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

При пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

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

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Epriver съдържа метил парахидроксibenзоат и пропил парахидроксibenзоат. Това може да причини алергични реакции (възможно забавени).

Педиатрична популация: В проучване, проведено при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1 Проучване ARROW) са съобщавани по-ниски нива на вирусологична супресия и по-честа вирусна резистентност при деца, приемащи Epriver перорален разтвор, в сравнение с тези, приемащи лекарствена форма таблетка.

При деца, когато е възможно, за предпочитане трябва да се използва схема с таблетки. Epriver перорален разтвор, прилаган съпътстващо с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол, трябва да се използва само в случаите, когато схемата с таблетки не може да бъде приложена и ползите от лечението надвишават възможните рискове, включително по-слаба вирусна супресия. Трябва да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусното натоварване, когато Epriver се прилага продължително с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол (напр. Ziagen перорален разтвор). Въпреки че не е проучвано, същият ефект би могъл да се очаква с други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол (вж. точка 4.5)).

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарствени взаимодействия: Epriver не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са извършвани само при възрастни.

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

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg води до 40 % повишаване на експозицията на ламивудин, дължащо се на триметоприм; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Въпреки това, не се налага коригиране на дозата на ламивудин, освен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Едновременното приложение на ламивудин с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и токсоплазмоза трябва да се избягва.

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активна бъбречна секреция чрез системата на транспорт на органични катиони, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с ламивудин. Нуклеозидните аналози (напр. диданозин) като

зидовудин не се елиминират чрез този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с ламивудин.

Умерено увеличение на C_{max} (28 %) на зидовудин е било наблюдавано при едновременно прилагане с ламивудин, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Зидовудин не оказва влияние върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

Поради сходство, EpiVir не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин. Освен това, EpiVir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

In vitro ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

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

Едновременното приложение на разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) с единична доза 300 mg ламивудин перорален разтвор води до дозозависимо намаляване с 14%, 32%, и 36% на експозицията на ламивудин (AUC_{∞}) и с 28%, 52%, и 55% на C_{max} на ламивудин при възрастни. Когато е възможно, трябва да се избягва продължително едновременно приложение на EpiVir с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли, или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, трябва да се обмисли по-често проследяване на HIV-1 вирусното натоварване (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Установено е преминаване през плацентата на ламивудин при хора.

Изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект. EpiVir може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо. Въз основа на тези данни, рискът от малформации при хора е малко вероятен.

При пациентите, ко-инфектирани с хепатит, които се лекуват с ламивудин и след това забременяват трябва да се има предвид възможността от рецидив на хепатита при преустановяване на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция:

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при бебета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

След перорално приложение ламивудин се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на тези, установени в серума. Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст. Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ламивудин няма ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани по време на лечение на HIV-заболяване с EpiVir.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в ред на намаляване на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

Много редки: Изолирана аплазия на червените кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, безсъние

Много редки: Периферна невропатия (или парестезия)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, симптоми от страна на носа

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария

Редки: Панкреатит, повишаване на стойностите на серумната амилаза.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Преходно повишаване на стойностите на чернодробните ензими - АСАТ, АЛАТ (AST, ALT)

Редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, алопеция

Редки: Ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Артралгия, мускулни смущения

Редки: Рабдомиолиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, неразположение, треска.

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При условия на имунна реактивация е съобщавано и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

1 206 HIV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677), 669 от които приемат абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозиден аналог, АТС код: J05AF05.

Механизъм на действие

Ламивудин е нуклеозиден аналог, активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV). Ламивудин се метаболизира вътреклетъчно до активния метаболит ламивудин 5'-трифосфат. Основният му механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на вируса. Трифосфатът притежава селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Той е активен и срещу резистентни на зидовудин клинични изолати на HIV. Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентност

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

In vitro данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим въпреки развитието на M184V може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържането на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин въпреки появата на M184V мутация трябва да се обмисля само при случаи, когато няма други активни NRTI.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена при антиретровирусните лекарства от групата на нуклеозидните инхибитори. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1. Абакавир запазва антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

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

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията ламивудин със зидовудин намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от

клиничните изпитвания показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

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

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

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти, приемащи ламивудин с други антиретровирусни лекарства (абакавир, невирапин/ефавиренц или зидовудин) показват, че профилът на резистентност, наблюдаван при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, по отношение на установени генотипни субституции и тяхната относителна честота.

В клинични изпитвания деца, приемащи ламивудин перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори, по-често развиват вирусна резистентност от деца, приемащи таблетки (вж. описанието на клиничния опит при педиатрична популация (проучване ARROW) и точка 5.2).

Установена е ефикасност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. ламивудин, при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V вирусни мутации.

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

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

Ламивудин не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV).

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

Педиатрична популация:

Направено е рандомизирано сравнение на режим, включващ приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната Здравна Организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмичен режим, включващ приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 избрани участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на

абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. Трябва да се отбележи, че при това проучване липсват клинични данни за деца под една година. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор въз основа на плазмена HIV-1 РНК по-малко от 80 копия/ml на 48-ма седмица и 96-та седмица при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW (обсервационен анализ)

	Два пъти дневно N (%)	Веднъж дневно N (%)
Седмица 0 (След ≥36 седмици лечение)		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-4,8% (95% CI -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Седмица 48		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-1,6% (95% CI -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Седмица 96		
Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-2,3% (95% CI -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Във фармакокинетично проучване (PENTA 15), при четири вирусологично контролирани участници на възраст под 12 месеца, режимът на прилагане на абакавир плюс ламивудин перорален разтвор е променен от два пъти дневно на веднъж дневно. Трима участници са имали неустановимо вирусно натоварване, а един е имал плазмена HIV-РНК 900 копия/ml на 48-ма седмица. При тези участници не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

Групата, приемаща абакавир + ламивудин веднъж дневно, показва неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност -12% за първичната крайна точка от <80 с/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (<200с/ml, <400с/ml, <1 000с/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенност на еднократен спрямо двукратен дневен прием не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусното натоварване при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

По време на рандомизирането на приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно (Седмица 0), пациентите, които са приемали лекарствена форма таблетки имат по-високо ниво на супресия на вирусния товар от тези, които по което и да е време са приемали лекарствена форма разтвор. Тези разлики са наблюдавани във всяка от различните проучвани възрастови групи. Тази разлика в степента на супресия между таблетки и разтвор се запазва в продължение на Седмица 96 при приложение веднъж дневно.

Съотношение на участници при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW с плазмена HIV-1 РНК <80 копия/ml: Подгрупов анализ по лекарствена форма

	Два пъти дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml: n/N (%)	Веднъж дневно Плазмена HIV-1 РНК <80 с/ml: n/N (%)
Седмица 0 (след 36 седмици лечение)		
Схема с разтвор по което и да е време	14/26 (54)	15/30 (50)
Схема с таблетки през цялото време	236/305 (77)	222/305 (73)
Седмица 96		
Схема с разтвор по което и да е време	13/26 (50)	17/30 (57)
Схема с таблетки през цялото време	221/300 (74)	213/301 (71)

Направен е анализ на генотипната резистентност в проби от плазма на HIV-1 РНК >1 000 копия/ml. Повече случаи на резистентност са установени при пациенти, които са приемали ламивудин разтвор в комбинация с други антиретровирусни разтвори в сравнение с тези, които са приемали подобни дози от лекарствена форма таблетки. Това е в съответствие с по-ниските нива на вирусна супресия, наблюдавани при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламивудин се резорбира добре в гастроинтестиналния тракт и бионаличността на перорално приложение ламивудин при възрастни обикновено е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. Въз основа на данни от изпитване при здрави доброволци е установено, че при терапевтични дози от 150 mg два пъти дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} и C_{min} на ламивудин са съответно 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) и 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %). Средната (CV) AUC при интервал на дозиране от 12 часа е 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). При терапевтична доза от 300 mg веднъж дневно средните (CV) стационарни плазмени концентрации C_{max} , C_{min} и AUC за 24 часа са съответно 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) и 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

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

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да оказва влияние върху фармацевтичното качество и затова не се очаква да доведе до промяна в терапевтичния ефект. Това заключение се основава на физиохимични и фармакокинетични данни, като се предполага, че пациентът разтрошава и прехвърля 100% от таблетката и я поглъща веднага.

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

Разпределение

При изследвания след интравенозно приложение средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаван е среден плазмен полуживот от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, с преобладаващо отделяне през бъбреците (> 70 %) чрез системата на транспорт на органични катиони.

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

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

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че отделянето на ламивудин се повлиява от нарушената бъбречна функция. Препоръчителната схема на дозиране при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min е показана в раздела за дозировката (вж. точка 4.2).

Взаимодействието с триметоприм, съставна част на ко-тримоксазол, води до увеличение с 40 % на експозицията на ламивудин в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (вж. точки 4.5 и 4.2). Прилагането на ко-тримоксазол с ламивудин при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

Специални популации

Деца: Абсолютната бионаличност на ламивудин (приблизително 58-66 %) е по-ниска при пациенти под 12 години. При деца приложението на таблетки, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни таблетки води до по-високи плазмени AUC_∞ и C_{max} на ламивудин в сравнение с перорален разтвор, при съпътстващо лечение с други антиретровирусни перорални разтвори. Деца, приемащи ламивудин перорален разтвор в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат плазмена експозиция на ламивудин в диапазона на стойностите, наблюдавани при възрастни. Деца, приемащи ламивудин перорални таблетки в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат по-висока плазмена експозиция на ламивудин от деца, приемащи перорален разтвор, тъй като с лекарствената форма таблетка се прилагат по-високи дози mg/kg и лекарствената форма таблетка има по-висока бионаличност (вж. точка 4.2). Педиатричните фармакокинетични проучвания с лекарствените форми перорален разтвор и таблетка показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC₀₋₂₄, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза.

Фармакокинетичните данни за пациенти на възраст под три месеца са ограничени. При новородени на възраст една седмица клирънсът на ламивудин при перорален прием е по-малък в сравнение с този при по-големи деца. Това вероятно се дължи на незрялост на бъбречната функция и вариабилна резорбция. Ето защо, за да се постигнат еднакви експозиции при възрастни и деца, подходяща доза за новородени е 4 mg/kg/ден. Оценките на гломерулната филтрация предполагат, че за да се постигне еднаква експозиция при възрастни и деца, подходяща доза за деца на възраст на и над шест седмици може да бъде 8 mg/kg/ден.

Получени са фармакокинетични данни от 3 фармакокинетични проучвания (PENTA 13, PENTA 15 и ARROW PK подпроучване), включващи деца на възраст под 12 години. Данните са представени в таблицата по-долу:

Обобщени данни за плазмената AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) на ламивудин в стационарно състояние и статистическо сравнение на перорално приложение веднъж дневно и два пъти дневно в проучванията

Проучване	Възрастова група	Ламивудин 8mg/kg приложение веднъж дневно Средно геометрично (95% CI)	Ламивудин 4 mg/kg приложение два пъти дневно Средно геометрично (95% CI)	Сравнение веднъж спрямо два пъти дневно GLS Средно отношение (90% CI)
ARROW PK подпроучване Част 1	3 до 12 години (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 до 12 години (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 до 36 месеца (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

В проучването PENTA 15 средната геометрична плазмена AUC(0-24) (95% CI) на ламивудин на четирима участници на възраст под 12 месеца, които са преминали от режим на приложение два пъти дневно на режим на приложение веднъж дневно (вж. точка 5.1) е 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение веднъж дневно и 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение два пъти дневно.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 40-50 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не е била потвърдена при опити *in vivo*, смята се, че ламивудин не би трябвало да представлява риск за генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него.

Проведено е изпитване за трансплацентарна генотоксичност при маймуни, сравняващо приложението на зидовудин като монотерапия и комбинацията зидовудин и ламивудин при експозиция еквивалентна на тази при хората. Резултатите от изпитването показват, че плодовете, експонирани на комбинацията *in utero*, са с по-висока степен на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК в множество органи на плода, както и с по-голямо скъсяване на

теломерите в сравнение с плодовете, експонирани на монотерапия със зидовудин. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

Резултатите от продължителни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не са показали канцерогенен потенциал, който да е от значение за човека.

Проучване по отношение на фертилитета при плъхове показва, че ламивудин няма ефект върху фертилитета при мъжките или женските индивиди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза 20 % w/v (3 g/15 ml)
Метил парахидроксибензоат
Пропил парахидроксибензоат
Безводна лимонена киселина
Пропиленгликол
Натриев цитрат
Изкуствен аромат на ягода
Изкуствен аромат на банан
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Пероралният разтвор трябва да се изхвърли един месец след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Картонена кутия с бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 240 ml перорален разтвор, с капачка, предотвратяваща отварянето от деца. Опаковката съдържа също полиетиленов адаптер за спринцовка и спринцовка от 10 ml за перорално дозиране, съставена от полипропиленов резервоар (градуиран в ml) и полиетиленово бутало.

Дозиращата спринцовка за перорално приложение е предназначена за прецизно измерване на предписаната доза. Инструкции за използването ѝ са включени в листовката за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 август 1996 г.
Дата на последно подновяване: 28 юли 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки:

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

или

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

Перорален разтвор:

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

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

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА X 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (150 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еpivir 150 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
Таблетки с делителна черта

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

epivir 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА X 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (150 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еpivir 150 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
Таблетки с делителна черта

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА X 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (150 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 150 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа
150 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

epivir 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 150 mg таблетки

ламивудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА ЗА ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епивир 10 mg/ml перорален разтвор
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 10 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт също съдържа захар, консерванти: метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката:
240 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C

Да се изхвърли един месец след първото отваряне

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

epivir 10 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еpivir 10 mg/ml перорален разтвор
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 10 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт също съдържа захар, консерванти: метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката:
240 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се изхвърли един месец след първото отваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА X 30 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (300 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 300 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа
300 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

epivir 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА X 30 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (300 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еpivir 300 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа
300 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА X 30 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ (300 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 300 mg филмирани таблетки
Ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа
300 mg ламивудин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/015/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

epivir 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еривир 300 mg таблетки

ламивудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Еривир 150 mg филмирани таблетки ламивудин (lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир
3. Как да приемате Еривир
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Еривир
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва

Еривир се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни и деца.

Активната съставка на Еривир е ламивудин. Еривир принадлежи към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Еривир не излекува напълно ХИВ инфекцията: той намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така, увеличава броя на CD₄ клетките в кръвта. CD₄ клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за поддържане на имунната система в състояние да може да се бори с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Еривир по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир

Не приемайте Еривир:

- ако сте **алергични** към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6*).

Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако смятате, че това се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Epriver

Някои хора, приемащи Epriver или други комбинирани терапии за лечение на ХИВ, са изложени на повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции. Трябва да познавате допълнителните рискове:

- ако някога сте имали **заболяване на черния дроб**, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В, не трябва да прекъсвате лечението с Epriver без указания от Вашия лекар, тъй като хепатитът може да се появи отново).
- ако сте със значително **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- **ако Вие или Вашето дете имате проблеми с бъбреците**, дозата може да бъде променена.

Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Докато приемате лекарството, може да се наложи да Ви се правят допълнителни изследвания, включително и кръвни изследвания. **За повече информация вижте точка 4.**

Наблюдавайте се за поява на важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за лечение на ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да се наблюдавате, докато приемате Epriver.

Прочетете информацията в „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.

Пазете останалите хора

ХИВ инфекцията се разпространява чрез сексуален контакт с човек, който е заразен, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия.

Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Други лекарства и Epriver

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате някое ново лекарство, докато се лекувате с Epriver.

Изброените по-долу лекарства не трябва да се прилагат едновременно с Epriver:

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин (използват се за лечение на **ХИВ инфекция** или на **хепатит В инфекция**)
- емтрицитабин (използва се за лечение на **ХИВ инфекция**)
- високи дози от антибиотика **ко-тримоксазол**
- кладрибин (използва се за лечение на космато клетъчна левкемия).

Уведомете Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, забременеете или планирате да забременеете, трябва да уведомите за това Вашия лекар, за да обсъдите ползите и рисковете от приема на Epriver за Вас и за детето Ви.

Еривиг и подобните на него лекарства могат да причинят нежелани реакции при неродените бебета. Ако по време на бременността сте приемали Еривиг, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

ХИВ-позитивните жени не трябва да кърмят, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Еривиг може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите:

Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Еривиг да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Еривиг

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Поглъщайте таблетките Еривиг с малко вода. Еривиг може да се приема със или без храна.

Ако не можете да поглъщате таблетките цели, може да ги разтрошите и смесите с малко количество храна или напитка, и да приемете цялата доза незабавно.

Поддържайте постоянен контакт с Вашия лекар.

Еривиг помага за поддържане на Вашето заболяване под контрол. Трябва да го приемате всеки ден, за да се предпазите от влошаване на заболяването. Въпреки приема му, все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Еривиг без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Колко да приемате

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg:

Обичайната доза Еривиг е 300 mg на ден. Тя може да се приеме като една таблетка от 150 mg два пъти дневно (като се оставят приблизително 12 часа между всяка доза) или две таблетки от 150 mg веднъж дневно, както е препоръчал Вашият лекар.

Деца с телесно тегло най-малко 20 kg и под 25 kg:

Обичайната доза Еривиг е 225 mg на ден. Тя може да се приложи като 75 mg (половин таблетка от 150 mg) сутрин и 150 mg (една цяла таблетка от 150 mg) вечер или 225 mg (една таблетка и половина от 150 mg) веднъж дневно, както е препоръчал Вашият лекар.

Деца с телесно тегло най-малко 14 kg и под 20 kg:

Обичайната доза Еривиг е 150 mg на ден. Тя може да се приложи като 75 mg (половин таблетка от 150 mg) два пъти дневно (като се оставят приблизително 12 часа между всяка доза) или 150 mg (една таблетка от 150 mg) веднъж дневно, както е препоръчал Вашият лекар.

За лечение на деца на възраст над 3 месеца или за лицата, които се нуждаят от доза, по-ниска от обичайната, или които не могат да приемат таблетки, е наличен също и перорален разтвор.

Ако Вие или Вашето дете имате проблеми с бъбреците, дозата Ви може да бъде променена. Уведомете Вашия лекар, ако това се отнася за Вас или Вашето дете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Epriver

Случайното приемане на по-голямо количество Epriver е малко вероятно да причини някакви сериозни проблеми. Ако приемете по-голямо количество, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или потърсете Бърза помощ за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Epriver

Ако пропуснете да приемете някоя доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните и продължете приема както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечението на ХИВ инфекцията не винаги е възможно да се установи дали определен симптом е нежелана реакция, дължаща се на Epriver, на останалите лекарства, които приемате по същото време или на ХИВ заболяването. **Поради това е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Заедно с изброените по-долу нежелани реакции при прием на Epriver, при прием на комбинирана терапия за лечение на ХИВ, могат да се развият други състояния.

Важно е да прочетете информацията по-долу в тази точка „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ”.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат до **1 на 10** пациенти:

- главоболие
- гадене
- повръщане
- диария
- стомашни болки
- умора, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо неразположение
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- трудно заспиване (*безсъние*)
- кашлица
- раздразнен или течащ нос
- кожен обрив
- косопад (*алопеция*).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100** пациенти:

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намаляване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*)
- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или нисък брой на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- покачване на нивото на чернодробните ензими.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000** пациенти:

- сериозна алергична реакция, водеща до подуване на лицето, езика или гърлото, което може да предизвика затруднение в гълтането или дишането
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разкъсване на мускулна тъкан
- чернодробни нарушения, като жълтеница, увеличен или мазен черен дроб, възпаление (*хепатит*).

Редки нежелани реакции, които може да се проявят при кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза.

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 000** пациенти:

- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта)
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката.

Много рядка нежелана реакция, която може да се прояви в кръвните изследвания, е:

- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*аплазия (чиста) на червените кръвни клетки*).

Ако развие нежелани реакции

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинираната терапия, включително Epriver, може да доведе до развитие на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Стари инфекции могат да се развият отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато тези хора започнат лечение, те може да установят, че стари скрити инфекции се развиват отново, като причиняват признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми най-вероятно се причиняват от засилването на имунната система на организма, така че тялото започва да се бори с тези инфекции.

Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, могат да се развият и автоимунни нарушения (състояние, което се развива, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото). Автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва от ръцете и краката и преминава към тялото, сърцебиене, тремор или повишена активност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да се потърси подходящо лечение.

Ако при Вас се проявят симптоми на инфекция, докато приемате Epriver:

Уведомете Вашия лекуващ лекар незабавно. Не приемайте други лекарства за инфекцията без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора, които приемат комбинирана терапия за ХИВ, се развива заболяване, наречено *остеонекроза*. При това заболяване част от костната тъкан умира поради намалено кръвоснабдяване на костта. Вероятността за развитие на това заболяване е по-висока при пациентите:

- ако са приемали комбинирана терапия за по-продължителен период от време
- ако приемат и противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумират алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост на ставите
- болка (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)
- затруднено придвижване.

Ако забележите някой от тези симптоми:

Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Epriver

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Epriver

Активното вещество в Epriver е ламивудин.

Таблетките съдържат и следните други съставки:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (без глутен), магнезиев стеарат

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид, макрогол, полисорбат 80.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда Eprīvir и какво съдържа опаковката

Eprīvir 150 mg филмирани таблетки се предлагат в бели полиетиленови бутилки или в блистерни опаковки, съдържащи 60 таблетки. Те са бели филмирани таблетки с форма на диамант и делителна черта, и са маркирани от двете страни с код GXСJ7.

Притежател на разрешението за употреба и производител**Производител**

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

или

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

**Притежател на разрешението
за употреба**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
gqq41253@glaxowellcome.co.uk

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)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Еривир 10 mg/ml перорален разтвор ламивудин (lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир
3. Как да приемате Еривир
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Еривир
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва

Еривир се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни и деца.

Активната съставка на Еривир е ламивудин. Еривир принадлежи към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Еривир не излекува напълно ХИВ инфекцията: той намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така, увеличава броя на CD₄ клетките в кръвта. CD₄ клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за поддържане на имунната система в състояние да може да се бори с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Еривир по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир

Не приемайте Еривир:

- ако сте **алергични** към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6*).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Epriver

Някои хора, приемащи Epriver или други комбинирани терапии за лечение на ХИВ, са изложени на повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции. Трябва да познавате допълнителните рискове:

- ако някога сте имали **заболяване на черния дроб**, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В, не трябва да прекъсвате лечението с Epriver без указания от Вашия лекар, тъй като хепатитът може да се появи отново.
- ако сте със значително **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- **ако Вие или Вашето дете имате проблеми с бъбреците**, дозата може да бъде променена.

Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Докато приемате лекарството, може да се наложи да Ви се правят допълнителни изследвания, включително и кръвни изследвания. **За повече информация вижте точка 4.**

Наблюдавайте се за поява на важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за лечение на ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да се наблюдавате, докато приемате Epriver.

Прочетете информацията в „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ” в точка 4 на тази листовка.

Пазете останалите хора

ХИВ инфекцията се разпространява чрез сексуален контакт с човек, който е заразен, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия.

Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Други лекарства и Epriver

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате някое ново лекарство, докато се лекувате с Epriver.

Изброените по-долу лекарства не трябва да се прилагат едновременно с Epriver:

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин (използват се за лечение на **ХИВ инфекция** или на **хепатит В инфекция**)
- емтрицитабин (използва се за лечение на **ХИВ инфекция**)
- високи дози от антибиотика **ко-тримоксазол**
- кладрибин (използва се за лечение на косматоклетъчна левкемия).

Уведомете Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, забременеете или планирате да забременеете, трябва да уведомите за това Вашия лекар, за да обсъдите ползите и рисковете от приема на Epriver за Вас и за детето Ви.

Еривиг и подобните на него лекарства могат да причинят нежелани реакции при неродените бебета. Ако по време на бременността сте приемали Еривиг, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

ХИВ-позитивните жени не трябва да кърмят, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Еривиг може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите:

Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Еривиг да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Еривиг

Ако сте диабетик, моля обърнете внимание, че всяка доза (150 mg = 15 ml) съдържа 3 g захар.

Еривиг съдържа захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете Еривиг. Захарозата може да бъде вредна за зъбите.

Еривиг съдържа също и консерванти (*парахидроксибензоати*), които могат да предизвикат алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

3. Как да приемате Еривиг

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Еривиг може да се приема със или без храна.

Поддържайте постоянен контакт с Вашия лекар.

Еривиг помага за поддържане на Вашето заболяване под контрол. Трябва да го приемате всеки ден, за да се предпазите от влошаване на заболяването. Въпреки приема му, все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Еривиг без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Колко да приемате

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg

Обичайната доза Еривиг е 30 ml (300 mg) на ден. Тя може да се приеме като 15 ml (150 mg) два пъти дневно (като се оставят приблизително 12 часа между всяка от дозите) или 30 ml (300 mg) веднъж дневно.

Деца на възраст от 3 месеца с телесно тегло под 25 kg

Дозата зависи от телесното тегло на детето. Обичайната доза Eprivir е 0,5 ml/kg (5 mg/kg) два пъти дневно (като се оставят приблизително 12 часа между всяка от дозите) или 1 ml/kg (10 mg/kg) веднъж дневно.

Използвайте пероралната дозираща спринцовка, приложена към лекарството в опаковката, за да измерите точно дозата.

1. **Отстранете капачката на бутилката.** Поставете я на сигурно място.
2. Дръжте бутилката здраво. **Поставете пластмасовия адаптор в гърлото на бутилката.**
3. **Поставете спринцовката** в адаптора.
4. Обърнете бутилката с дъното нагоре.
5. **Издърпайте буталото на спринцовката**, докато спринцовката се напълни с първата част от Вашата доза лекарство.
6. Обърнете бутилката с дъното надолу. **Извадете спринцовката** от адаптора.
7. **Поставете спринцовката в устата си** като насочите върха на спринцовката във вътрешността на устната кухина срещу бузата. **Натиснете буталото на спринцовката бавно**, за да осигурите време за преглъщане. **Не натискайте твърде силно и не насочвайте струята към задната част на гърлото**, защото може да се задавите.
8. **Повторете стъпки от 3 до 7** в същия ред до приемане на цялата доза, която Ви е предписана. *Например, ако Вашата доза е 15 ml, трябва да приемете една и половина пълни спринцовки с лекарство.*
9. **Извадете спринцовката от бутилката** и я **измийте** с вода. Оставете я да изсъхне напълно преди да я използвате отново.
10. **Затворете бутилката плътно** с капачката като оставите адаптора на място.

Ако Вие или Вашето дете имате проблеми с бъбреците, дозата може да бъде променена. **Уведомете Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас или Вашето дете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Eprivir

Случайното приемане на по-голямо количество Eprivir е малко вероятно да причини някакви сериозни проблеми. Ако приемете по-голямо количество, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или потърсете Бърза помощ за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Eprivir

Ако пропуснете да приемете някоя доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните и продължете приема както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечението на ХИВ инфекцията не винаги е възможно да се установи дали определен симптом е нежелана реакция, дължаща се на Eprivir, на останалите лекарства, които приемате по същото време или на ХИВ заболяването. **Поради това е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Заедно с изброените по-долу нежелани реакции при прием на Eprivir, при прием на комбинирана терапия за лечение на ХИВ, могат да се развият други състояния.

Важно е да прочетете информацията по-долу в тази точка „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ”.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** пациенти:

- главоболие
- гадене
- повръщане
- диария
- стомашни болки
- умора, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо неразположение
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- трудно заспиване (*безсъние*)
- кашлица
- раздразнен или течаш нос
- кожен обрив
- косопад (*алопеция*).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100** пациенти:

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намаляване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*)
- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или нисък брой на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- покачване на нивото на чернодробните ензими.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000** пациенти:

- сериозна алергична реакция, водеща до подуване на лицето, езика или гърлото, което може да предизвика затруднение в гълтането или дишането
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разкъсване на мускулна тъкан
- чернодробни нарушения, като жълтеница, увеличен или мазен черен дроб, възпаление (*хепатит*).

Редки нежелани реакции, които може да се проявят при кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза.

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 000** пациенти:

- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта)
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката.

Много рядка нежелана реакция, която може да се прояви в кръвните изследвания, е:

- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*аплазия (чиста) на червените кръвни клетки*).

Ако развиете нежелани реакции

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинираната терапия, включително Epriver, може да доведе до развитие на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Стари инфекции могат да се развият отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато тези хора започнат лечение, те може да установят, че стари скрити инфекции се развиват отново, като причиняват признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми най-вероятно се причиняват от засилването на имунната система на организма, така че тялото започва да се бори с тези инфекции.

Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, могат да се развият и автоимунни нарушения (състояние, което се развива, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото). Автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва от ръцете и краката и преминава към тялото, сърцебиене, тремор или повишена активност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да се потърси подходящо лечение.

Ако при Вас се проявят симптоми на инфекция, докато приемате Epriver:

Уведомете Вашия лекуващ лекар незабавно. Не приемайте други лекарства за инфекцията без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора, които приемат комбинирана терапия за ХИВ, се развива заболяване, наречено *остеонекроза*. При това заболяване част от костната тъкан умира поради намалено кръвоснабдяване на костта. Вероятността за развитие на това заболяване е по-висока при пациентите:

- ако са приемали комбинирана терапия за по-продължителен период от време
- ако приемат и противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумират алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост на ставите
- болка (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)
- затруднено придвижване.

Ако забележите някой от тези симптоми:

Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Epriver

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Да се изхвърли един месец след първото отваряне на опаковката.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EpiVir

Активното вещество е ламивудин.

Пероралният разтвор съдържа и следните други съставки: захар (захароза 3 g/15 ml), метил парахидроксибензоат, пропилен парахидроксибензоат, безводна лимонена киселина, натриев цитрат, пропиленгликол, вода, изкуствени ягоди и бананов аромати.

Това лекарство съдържа 300 mg пропиленгликол във всеки 15 ml.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда EpiVir и какво съдържа опаковката

EpiVir перорален разтвор се предлага в бяла полиетиленова бутилка, съдържаща 240 ml разтвор. Опаковката съдържа и спринцовка за дозиране на перорални (през устата) форми и пластмасов адаптор за бутилката.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

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

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

ViiV Healthcare Trading Services UK
Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ирландия

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Еривир 300 mg филмирани таблетки ламивудин (lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир
3. Как да приемате Еривир
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Еривир
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Еривир и за какво се използва

Еривир се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни и деца.

Активната съставка на Еривир е ламивудин. Еривир принадлежи към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Еривир не излекува напълно ХИВ инфекцията: той намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така, увеличава броя на CD₄ клетките в кръвта. CD₄ клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за поддържане на имунната система в състояние да може да се бори с инфекциите.

Не всеки отговаря на лечението с Еривир по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Еривир

Не приемайте Еривир

- Ако сте **алергични** към ламивудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка б*).

Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако смятате, че това се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Еривир

Някои хора, приемащи Еривир или други комбинирани терапии за лечение на ХИВ, са изложени на повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции. Трябва да познавате допълнителните рискове:

- ако някога сте имали **заболяване на черния дроб**, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В, не трябва да прекъсвате лечението с Epriver без указания от Вашия лекар, тъй като хепатитът може да се появи отново).
- ако сте със значително **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- **ако имате проблеми с бъбреците**, Вашата доза може да бъде променена.

Обърнете се към Вашия лекуващ лекар, ако някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Докато приемате лекарството, може да се наложи да Ви се правят допълнителни изследвания, включително и кръвни изследвания. **За повече информация вижте точка 4.**

Наблюдавайте се за поява на важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за лечение на ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да се наблюдавате, докато приемате Epriver.

Прочетете информацията в „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ” в точка 4 на тази листовка.

Пазете останалите хора

ХИВ инфекцията се разпространява чрез сексуален контакт с човек, който е заразен, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия.

Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Други лекарства и Epriver

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали **други лекарства**, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате някое ново лекарство, докато се лекувате с Epriver.

Изброените по-долу лекарства не трябва да се прилагат едновременно с Epriver:

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- други лекарства, съдържащи ламивудин (използват се за лечение на **ХИВ инфекция** или на **хепатит В инфекция**)
- емтрицитабин (използва се за лечение на **ХИВ инфекция**)
- високи дози от антибиотика **ко-тримоксазол**
- кладрибин (използван за лечение на косматоклетъчна левкемия).

Уведомете Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, забременеете или планирате да забременеете, трябва да уведомите за това Вашия лекар, за да обсъдите ползите и рисковете от приема на Epriver за Вас и за детето Ви.

Epriver и подобните на него лекарства могат да причинят нежелани реакции при неродените бебета. Ако по време на бременността сте приемали Epriver, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

ХИВ-позитивните жени не трябва да кърмят, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Epriver може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите:

Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Epriver да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Epriver

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Поглъщайте таблетките Epriver с малко вода. Epriver може да се приема със или без храна.

Ако не можете да поглъщате таблетките цели, може да ги разтрошите и смесите с малко количество храна или напитка, и да приемете цялата доза незабавно.

Поддържайте постоянен контакт с Вашия лекар.

Epriver помага за поддържане на Вашето заболяване под контрол. Трябва да го приемате всеки ден, за да се предпазите от влошаване на заболяването. Въпреки приема му, все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Epriver без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Колко да приемате

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg:

Обичайната доза е една таблетка от 300 mg веднъж дневно.

За лечение на деца на възраст от 3 месеца с телесно тегло под 25 kg е налична също и концентрация Epriver 150 mg таблетки.

За лечение на деца на възраст над 3 месеца или за лицата, които се нуждаят от доза, по-ниска от обичайната, или които не могат да приемат таблетки, е наличен също и перорален разтвор.

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашата доза може да бъде променена.

Уведомете Вашия лекар, ако това се отнася за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Epriver

Случайното приемане на по-голямо количество Epriver е малко вероятно да причини някакви сериозни проблеми. Ако приемете по-голямо количество, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или потърсете Бърза помощ за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Epriver

Ако пропуснете да приемете някоя доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните и продължете приема както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечението на ХИВ инфекцията не винаги е възможно да се установи дали определен симптом е нежелана реакция, дължаща се на Epriver, на останалите лекарства, които приемате по същото време или на ХИВ заболяването. **Поради това е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Заедно с изброените по-долу нежелани реакции при прием на Epriver, при прием на комбинирана терапия за лечение на ХИВ, могат да се развият други състояния.

Важно е да прочетете информацията по-долу в тази точка „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** пациенти:

- главоболие
- гадене
- повръщане
- диария
- стомашни болки
- умора, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо неразположение
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- трудно заспиване (*безсъние*)
- кашлица
- раздразнен или течащ нос
- кожен обрив
- косопад (*алопеция*).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100** пациенти:

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намаляване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*)
- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или нисък брой на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- покачване на нивото на чернодробните ензими.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000** пациенти:

- сериозна алергична реакция, водеща до подуване на лицето, езика или гърлото, което може да предизвика затруднение в гълтането или дишането
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разкъсване на мускулна тъкан
- чернодробни нарушения, като жълтеница, увеличен или мазен черен дроб, възпаление (*хепатит*).

Редки нежелани реакции, които може да се проявят при кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза.

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 000** пациенти:

- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта)
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката.

Много рядка нежелана реакция, която може да се прояви в кръвните изследвания, е:

- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*аплазия (чиста) на червените кръвни клетки*).

Ако развиете нежелани реакции

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинираната терапия, включително Epriver, може да доведе до развитие на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Стари инфекции могат да се развият отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато тези хора започнат лечение, те може да установят, че стари скрити инфекции се развиват отново, като причиняват признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми най-вероятно се причиняват от засилването на имунната система на организма, така че тялото започва да се бори с тези инфекции.

Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, могат да се развият и автоимунни нарушения (състояние, което се развива, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото). Автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва от ръцете и краката и преминава към тялото, сърцебиене, тремор или повишена активност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да се потърси подходящо лечение.

Ако при Вас се проявят симптоми на инфекция, докато приемате Epriver:

Уведомете Вашия лекуващ лекар незабавно. Не приемайте други лекарства за инфекцията без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора, които приемат комбинирана терапия за ХИВ, се развива заболяване, наречено *остеонекроза*. При това заболяване част от костната тъкан умира поради намалено кръвоснабдяване на костта. Вероятността за развитие на това заболяване е по-висока при пациентите:

- ако са приемали комбинирана терапия за по-продължителен период от време
- ако приемат и противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумират алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост на ставите
- болка (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)

- затруднено придвижване.
- Ако забележите някой от тези симптоми:
Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Epiriv

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Epiriv

Активното вещество в Epiriv е ламивудин.

Таблетките съдържат и следните други съставки:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (без глутен), магнезиев стеарат

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид, черен железен оксид (E172), макрогол, полисорбат 80.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда Epiriv и какво съдържа опаковката

Epiriv 300 mg филмирани таблетки се предлагат в бели полиетиленови бутилки или в блистерни опаковки, съдържащи 30 таблетки. Те са сиви филмирани таблетки с форма на диамант, и са маркирани от едната страна с код GXEJ7.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

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

или

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

**Притежател на разрешението
за употреба**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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)210 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@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
gqq41253@glaxowellcome.co.uk

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)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.