

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Epivir 150 mg potahované tablety

Epivir 300 mg potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Epivir 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg.

Epivir 300 mg potahované tablety

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 150mg tableta obsahuje 0,378 mg sodíku.

Jedna 300mg tableta obsahuje 0,756 mg sodíku.

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Epivir 150 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílá, lehce bikonvexní tableta ve tvaru kosočtverce, s půlicí rýhou, s vyražením „GX CJ7“ na obou stranách.

Epivir 300 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Šedá, lehce bikonvexní tableta, ve tvaru kosočtverce s vyražením „GX EJ7“ na jedné straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Epivir je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirotiky k terapii dospělých a dětí infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Terapii má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekcí HIV.

Epivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

Aby se zajistilo podání celé dávky, měly by se tablety ideálně spolknout celé bez rozdrčení.

Epivir je také dostupný jako perorální roztok pro děti starší než tři měsíce a s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebo pro pacienty, kteří nemohou polykat tablety (viz bod 4.4).

Pacienti přecházející z léčby lamivudinem ve formě perorálního roztoku na lamivudin ve formě tablet se mají řídit doporučeními pro dávkování konkrétní lékové formy (viz bod 5.2).

Pro pacienty, kteří nemohou polykat tablety, lze také tablety rozdrtit a přidat k malému množství polotuhé potravy nebo tekutiny; to je pak nutno spolknout ihned (viz bod 5.2.).

*Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):*

Doporučené dávkování přípravku Epivir je 300 mg denně. Může se též podávat buď jako 150mg tableta dvakrát denně nebo jako 300mg tableta jednou denně (viz bod 4.4).

300mg tableta je vhodná pouze pro podávání jednou denně.

*Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):*

Pro Epivir tablety se doporučuje dávkování podle skupin tělesné hmotnosti.

*Děti s tělesnou hmotností  $\geq 20$  kg až  $< 25$  kg:*

Doporučená dávka je 225 mg denně. Tu lze podat buď jako 75 mg (půlku 150mg tablety) ráno a 150 mg (jednu celou 150mg tabletu) večer nebo jako 225 mg (jednu a půl 150mg tablety) jednou denně.

*Děti s tělesnou hmotností 14 až  $< 20$  kg:*

Doporučená dávka je 150 mg denně. Tu lze podat jako 75 mg (půlku 150mg tablety) dvakrát denně nebo jako 150 mg (jednu celou 150mg tabletu) jednou denně.

*Děti od tří měsíců věku:*

Vzhledem k tomu, že 300mg tabletou bez půlicí rýhy nelze u této patientské populace dosáhnout přesného dávkování, doporučuje se používat tablety přípravku Epivir 150 mg s půlicí rýhou a řídit se odpovídajícími pokyny pro dávkování.

*Děti mladší než tři měsíce:*

Podávání se vzhledem k nedostatečným údajům nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

*Zvláštní populace:*

*Starší osoby:*

Nejsou k dispozici specifické údaje; v této věkové skupině je však doporučena speciální péče vzhledem ke změnám souvisejícím s věkem, jako je například pokles funkce ledvin a změny hematologických parametrů.

*Porucha funkce ledvin:*

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin dochází následkem snížené clearance lamivudinu k vzestupu jeho koncentrací. Proto je zapotřebí upravit dávkování u pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 30 ml/min použitím přípravku Epivir v lékové formě perorálního roztoku (viz tabulky).

*Doporučené dávkování – dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):*

Clearance kreatininu (ml/min)	První dávka	Udržovací dávkování
≥ 50	300 mg nebo 150 mg	300 mg jednou denně nebo 150 mg dvakrát denně
30 - < 50	150 mg	150 mg jednou denně
< 30 Vzhledem k tomu, že jsou potřebné dávky nižší než 150 mg, doporučuje se užívání perorálního roztoku		
15 až < 30	150 mg	100 mg jednou denně
5 až < 15	150 mg	50 mg jednou denně
< 5	50 mg	25 mg jednou denně

Nejsou k dispozici údaje o použití lamivudinu u dětí s poruchou funkce ledvin. Na základě předpokladu, že clearance kreatininu a clearance lamivudinu jsou u dětí v podobném vztahu jako u dospělých, se doporučuje, aby dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin bylo redukováno podle jejich clearance kreatininu, úměrně jako u dospělých. Pro dosažení doporučeného dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin ve věku alespoň 3 měsíce a tělesnou hmotností nižší než 25 kg může být nejvhodnější Epivir 10 mg/ml perorální roztok.

*Doporučené dávkování - děti ve věku alespoň 3 měsíce a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg:*

Clearance kreatininu (ml/min)	První dávka	Udržovací dávkování
≥ 50	10 mg/kg nebo 5 mg/kg	10 mg/kg jednou denně nebo 5 mg/kg dvakrát denně
30 až < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jednou denně
15 až < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jednou denně
5 až < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jednou denně
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jednou denně

*Porucha funkce jater:*

Údaje získané sledováním pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že porucha funkce jater nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Na základě těchto údajů středně závažná ani závažná porucha funkce jater, pokud není doprovázena poruchou funkce ledvin, není důvodem pro úpravu dávkování.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Přípravek Epivir se nedoporučuje k monoterapii.

*Porucha funkce ledvin:*

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se následkem snížené clearance lamivudinu prodlužuje jeho terminální plazmatický poločas, a proto je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

*Trojkombovaná nukleosidová léčba:*

Když byl lamivudin kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a abakavirem nebo také s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký výskyt virologického selhání a vznik rezistence v časně fázi.

#### *Oportunní infekce:*

U pacientů užívajících přípravek Epivir nebo jakékoli jiné antiretrovirotikum se i přes tuto léčbu mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

#### *Pankreatitida:*

Vzácně se vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny farmakoterapií nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Epivir neprodleně zastavena.

#### *Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero:*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry:*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### *Syndrom imunitní reaktivace:*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

#### *Porucha funkce jater:*

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a HBV, jsou další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B dostupné v SPC přípravku Zeffix.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a pacienti léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Zastaví-li se podávání přípravku Epivir pacientům současně infikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vyvolat akutní exacerbaci hepatitidy (viz SPC pro Zeffix).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušeni nebo zastavení léčby (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace:*

Ve studii provedené s pediatrickými pacienty (viz bod 5.1 studie ARROW) byly u dětí užívajících perorální roztok Epivir hlášeny nižší podíly virologické suprese a častější virové rezistence ve srovnání s dětmi, které užívaly lékovou formu tablet. Kdykoli je to u dětí možné, je vhodnější užít Epivir ve formě tablet.

#### *Osteonekróza:*

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### *Lékové interakce:*

Epivir se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími lamivudin nebo přípravky obsahujícími emtricitabin (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Pomocné látky:*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Vzhledem k omezenému metabolismu lamivudinu, k jeho omezené vazbě na plazmatické proteiny a k jeho téměř kompletní renální clearance je pravděpodobnost metabolických interakcí nízká.

Současná aplikace lamivudinu a kombinace trimethoprim/sulfamethoxazol v dávce 160 mg/800 mg má vlivem trimethoprimové složky (sulfamethoxazolová složka se interakce neúčastní) za následek 40% zvýšení expozice lamivudinu. Pokud však pacient nemá poškozené renální funkce, není nutné dávkování lamivudinu upravovat (viz bod 4.2). Lamivudin neovlivňuje farmakokinetiku trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu. Jestliže je žádoucí současná aplikace lamivudinu a kotrimoxazolu, mají být takto léčení pacienti klinicky sledováni. Je třeba se vyhnout současné aplikaci lamivudinu a vysokých dávek kotrimoxazolu používaných v terapii pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jiroveci* nebo v terapii toxoplazmózy.

Je třeba brát v úvahu možnost interakcí s jinými současně aplikovanými léčivými přípravky, zejména jde-li o léčivé přípravky, jejichž hlavní eliminační cestou je aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému pro organické kationty; např. trimethoprim. Jiná léčiva (např. ranitidin, cimetidin) jsou tímto mechanismem eliminována jen zčásti a nebylo prokázáno, že by interagovala s lamivudinem. Nukleosidové analogy (např. didanosin) podobně jako zidovudin nejsou eliminovány tímto mechanismem, a jejich interakce s lamivudinem je proto nepravděpodobná.

Při společném podání zidovudinu s lamivudinem byl pozorován mírný (28%) vzestup  $C_{max}$  zidovudinu, ale celková expozice (AUC) zidovudinu se významně nemění. Zidovudin nemá vliv na farmakokinetiku lamivudinu (viz bod 5.2).

Vzhledem k podobnosti se Epivir nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako emtricitabinem. Epivir se také nesmí užívat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudin (viz bod 4.4).

Lamivudin *in vitro* inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Lamivudin není metabolizován enzymovým systémem CYP3A, a interakce s léčivými metabolizovanými tímto systémem (např. PI) proto nejsou pravděpodobné.

Současné podání roztoku sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) s jednorázovou dávkou 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku vedlo u dospělých k na dávce závislým snížením expozice lamivudinu ( $AUC_{\infty}$ ) o 14 %, 32 %, resp. 36 %, a  $C_{max}$  lamivudinu o 28 %, 52 %, resp. 55 %. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat chronického současného podávání přípravku Epivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, nelze-li se současnému chronickému podávání vyhnout.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Obecně se při rozhodování, zda užít antiretrovirotika k léčbě infekce HIV u těhotných žen a zároveň tak snížit riziko vertikálního přenosu HIV na novorozence, musí vzít v úvahu údaje od zvířat i klinická zkušenost od těhotných žen.

Studie lamivudinu na zvířatech ukázaly na vzestup raných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3). U lidí byl pozorován přestup lamivudinu placentou.

Více než 1 000 výstupů z užívání během prvního trimestru a více než 1 000 výstupů z užívání během druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují žádný malformační účinek a účinek na plod/novorozence. Epivir lze užívat během těhotenství, je-li to klinicky potřebné. Na základě těchto údajů je riziko malformací u člověka nepravděpodobné.

U pacientek současně infikovaných virem hepatitidy, které jsou léčeny lamivudinem a následně otěhotní, je třeba si uvědomit, že po vysazení lamivudinu může dojít k relapsu hepatitidy.

##### *Mitochondriální dysfunkce:*

*In vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců, kteří byli *in utero* a/nebo postnatálně vystaveni působení nukleosidových analogů (viz bod 4.4).

##### Kojení

Lamivudin se po perorálním podání vylučoval do mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím nacházejícím se v séru. Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje. Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

## Fertilita

Studie se zvířaty prokázaly, že lamivudin nemá vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Během léčby onemocnění HIV přípravkem Epivir byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie.

*Velmi vzácné:* čistá aplázie červených krvinek.

Poruchy metabolismu a výživy

*Velmi vzácné:* laktátová acidóza.

Poruchy nervového systému

*Časté:* bolest hlavy, nespavost.

*Velmi vzácné:* periferní neuropatie (nebo parestezie).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Časté:* kašel, nosní symptomy.

Gastrointestinální poruchy

*Časté:* nauzea, zvracení, abdominální bolest nebo křeče, průjem.

*Vzácné:* pankreatitida, zvýšení hladin amyláz v séru.

Poruchy jater a žlučových cest

*Méně časté:* přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT).

*Vzácné:* hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* kopřivka, alopecie.

*Vzácné:* angioedém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

*Časté:* artralgie, svalové poruchy.

*Vzácné:* rhabdomyolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* únava, malátnost, horečka.

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova



choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Předávkování**

Podání velmi vysokých dávek lamivudinu ve studiích akutní toxicity na zvířatech nevedlo k projevům orgánové toxicity. Po akutním předávkování lamivudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické známky nebo příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, pacient má být sledován a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpurná léčba. Jelikož lamivudin je odstranitelný dialýzou, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, třebaže takové studie nebyly prováděny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidová analoga. ATC kód: J05AF05

#### Mechanismus účinku

Lamivudin je nukleosidový analog působící proti viru lidské imunodeficiency (HIV) a viru hepatitidy B (HBV). Intracelulárně je metabolizován na aktivní formu lamivudin-5-trifosfát. Hlavním mechanismem jeho účinku je ukončení řetězce při reverzní transkripci HIV. *In vitro* má lamivudin-5-trifosfát selektivní inhibiční účinnost na replikaci HIV-1 a HIV-2 a je účinný rovněž proti klinickým izolátům HIV rezistentním na zidovudin. *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin, nevirapin a zidovudin).

#### Rezistence

Rezistence HIV-1 na lamivudin zahrnuje změnu aminokyseliny M184V poblíž aktivního místa reverzní transkriptázy (RT). Tato varianta vzniká jak *in vitro*, tak i u HIV-1 infikovaných pacientů léčených antiretrovirovým režimem obsahujícím lamivudin. Mutanty M184V mají významně sníženou citlivost na lamivudin a vykazují sníženou schopnost replikace *in vitro*. Z *in vitro* studií vyplývá, že virus rezistentní k zidovudinu se může stát zidovudin senzitivním, pokud současně získá rezistenci k lamivudinu. Klinický význam těchto nálezů není zcela objasněn.

Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální

antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Zkřížená rezistence daná M184V RT je omezena jen na antiretrovirové přípravky ze skupiny nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si uchovávají svou antiretrovirovou účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním na lamivudin. Abakavir si uchovává svou antiretrovirovou účinnost proti HIV-1, když je rezistence k lamivudinu vyvolána jen mutací M184V. Mutanta M184V RT vykazuje 4násobně nižší citlivost na didanosin. Klinický význam těchto nálezů není znám. Neexistuje standardní metoda testování citlivosti *in vitro*, a tak se výsledky mohou lišit na základě metodických faktorů.

*In vitro* vykazuje lamivudin nízkou cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, zavedeným buněčným liniím lymfocytů a monocytů-makrofágů a různým zárodečným buňkám kostní dřeně.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou zátěž HIV-1 a zároveň zvyšuje počty buněk CD4. Výsledky podle klinických kritérií svědčí o tom, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem významně snižuje riziko další progresse onemocnění a mortality.

Důkazy z klinických studií ukazují, že kombinace lamivudinu a zidovudinu oddálí výskyt zidovudin rezistentních izolátů u pacientů bez předchozí antiretrovirové léčby.

Lamivudin byl široce užíván jako součást antiretrovirové kombinované léčby s dalšími antiretrovirovými léčivy stejné třídy (NRTI) a jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Výsledek z klinické studie u pediatrických pacientů léčených lamivudinem spolu s dalšími antiretrovirovými (abakavirem, nevirapinem/efavirenzem nebo zidovudinem) ukázal, že profil rezistence pozorované u pediatrických pacientů je podobný profilu pozorovanému u dospělých; na základě detekovaných genotypových substitucí a jejich relativní četnosti.

U dětí léčených perorálním roztokem lamivudinu spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky v klinických studiích se vyvinula virová rezistence častěji než u dětí léčených tabletami [viz popis klinické zkušenosti u pediatrické populace (studie ARROW) a bod 5.2].

Antiretrovirová léčba složená z více léčiv a obsahující lamivudin byla účinná u pacientů před tím neléčených, jakož i u pacientů infikovaných virem obsahujícími mutaci M184V.

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV k lamivudinu a klinickou odpovědí na léčbu obsahující lamivudin je stále ještě předmětem výzkumu.

Lamivudin v dávce 100 mg jednou denně byl účinný i v léčbě chronické infekce HBV u dospělých pacientů (podrobnosti týkající se klinických studií viz informace o preskripci přípravku Zeffix). Bylo však zjištěno, že v léčbě HIV infekce je účinná pouze dávka 300 mg lamivudinu denně (v kombinaci s jinými antiretrovirovými preparáty).

Lamivudin nebyl zvlášť zkoumán u pacientů současně infikovaných HIV a HBV.

#### *Dávkování jednou denně (300 mg jednou denně):*

Klinické studie prokázaly noninferioritu mezi dávkováním přípravku Epivir jednou denně a dvakrát denně. Tyto výsledky byly získány u skupiny pacientů ještě neléčených antiretrovirovými, primárně sestavené z asymptomatických HIV infikovaných pacientů (CDC stupeň A).

### Pediatriká populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

### **Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)**

	<b>Dvakrát denně N (%)</b>	<b>Jednou denně N (%)</b>
<b>Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	
<b>48. týden</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
<b>96. týden</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V době randomizace na dávkování jednou denně nebo dvakrát denně (týden 0) měli pacienti léčení lékovými formami tablet v jakémkoli okamžiku vyšší podíl suprese virové nálože než pacienti léčení lékovými formami perorálního roztoku. Tyto rozdíly byly pozorovány v každé jednotlivé studované věkové skupině. Tento rozdíl v podílech suprese mezi tabletami a roztokem přetrvával u dávkování jednou denně do 96. týdne.

**Podíl jedinců při randomizaci na dávkování abakaviru + lamivudinu jednou denně versus dvakrát denně ve studii ARROW u plazmatické HIV-1 RNA <80 kopií/ml: Analýza podskupin podle lékové formy**

	Dvakrát denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)	Jednou denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)
Týden 0 (po 36 týdnech léčby)		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	14/26 (54)	15/30 (50)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	236/305 (77)	222/305 (73)
96. týden		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	13/26 (50)	17/30 (57)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	221/300 (74)	213/301 (71)

Analýzy genotypové rezistence byly provedeny na vzorcích s hladinou HIV-1 RNA v plazmě > 1 000 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali roztok lamivudinu v kombinaci s dalšími antiretrovirovými roztoky, bylo detekováno více případů rezistence ve srovnání s pacienty, kteří dostávali podobné dávky v lékové formě tablet. To je v souladu s nižšími podíly antivirové suprese pozorovanými u těchto pacientů.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lamivudin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu; jeho biologická dostupnost po perorálním podání je u dospělých normálně 80 až 85 %. Průměrná doba ( $t_{max}$ ) do dosažení maximálních koncentrací v krevním séru ( $C_{max}$ ) po perorálním podání je kolem jedné hodiny. Na základě údajů získaných ve studii se zdravými dobrovolníky, kteří užívali terapeutickou dávku 150 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že průměrná plazmatická  $C_{max}$  v ustáleném stavu je 1,2 µg/ml (24 %) a  $C_{min}$  0,09 µg/ml (27 %). Průměrná AUC v ustáleném stavu při 12hodinovém dávkovacím intervalu je 4,7 µg.h/ml (18 %). U terapeutické dávky 300 mg jednou denně jsou v ustáleném stavu průměrné  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  a 24hodinová AUC následující: 2,0 µg/ml (26 %); 0,04 µg/ml (34 %) a 8,9 µg.h/ml (21 %).

Tableta s obsahem 150 mg je bioekvivalentní a dávkově proporcionální s 300mg tabletou z hlediska  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  a  $t_{max}$ . Podání přípravku Epivir tablety je u dospělých bioekvivalentní s podáním přípravku Epivir perorální roztok s ohledem na  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$ . Rozdíly v absorpci byly pozorovány mezi dospělou a pediatrickou populací (viz Zvláštní populace).

Užití lamivudinu spolu s jídlem má za následek delší  $t_{max}$  a nižší  $C_{max}$  (snížení o 47 %). Celkový rozsah absorpce lamivudinu (hodnocen podle AUC) však není ovlivněn.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyzi chemických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrť a do úst přenese 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

Současné podání zidovudinu a lamivudinu má za následek 13% vzestup expozice zidovudinu a 28% vzestup maximálních plazmatických hladin zidovudinu. To se z hlediska bezpečnosti pacienta nepovažuje za významné, a není tedy nutné upravovat dávkování.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem zjištěný ve studiích po nitrožilním podání lamivudinu je 1,3 l/kg. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg a hlavní měrou se na ní podílí renální clearance (> 70 %) cestou transportního systému pro organické kationty.

Lamivudin vykazuje v rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a omezenou vazbu na hlavní plazmatickou bílkovinu – albumin (< 16 až 36 % na sérový albumin ve studiích *in vitro*).

Omezené údaje svědčí o tom, že lamivudin proniká do centrálního nervového systému a dostává se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrný poměr koncentrací lamivudinu v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 0,12. Skutečný rozsah průniku ani jeho vztah ke klinické účinnosti není znám.

### Biotransformace

Plazmatický poločas lamivudinu po perorálním podání je 18 až 19 hodin a intracelulární aktivní forma lamivudin-trifosfát má prodloužený terminální poločas v buňce (16 až 19 hodin). U 60 zdravých dospělých dobrovolníků bylo prokázáno, že podávání přípravku Epivir 300 mg 1x denně je v rovnovážném stavu farmakokineticky bioekvivalentní s přípravkem Epivir 150 mg podávaným dvakrát denně se zřetelem na AUC<sub>24</sub> a C<sub>max</sub> intracelulárního trifosfátu.

Lamivudin je vylučován hlavně renální exkrecí v nezměněné formě. Vzhledem k malému rozsahu hepatální biotransformace lamivudinu (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nízké vazbě na plazmatické proteiny je pravděpodobnost metabolických interakcí lamivudinu s jinými léčivy malá.

### Eliminace

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. Doporučený dávkovací režim pro pacienty s clearance kreatininu pod 50 ml/min je uveden v bodě 4.2.

Interakce s trimethoprimem, který je složkou kotrimoxazolu, v terapeutických dávkách způsobuje 40% vzestup expozice lamivudinu. Z tohoto důvodu však není nutné upravovat dávkování, pokud nejde o pacienta s poruchou funkce ledvin (viz body 4.5 a 4.2). Podávání kotrimoxazolu (tj. kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu) současně s přípravkem Epivir u pacientů s poruchou funkce ledvin by se mělo pečlivě uvážit.

### Zvláštní populace

#### *Děti:*

Absolutní biologická dostupnost lamivudinu (přibližně 58 až 66 %) byla u pediatrických pacientů pod 12 let věku snížena. U dětí vedlo podání tablet spolu s dalšími antiretrovirovými tabletami k vyšší AUC<sub>∞</sub> a C<sub>max</sub> lamivudinu v plazmě než podání perorálního roztoku spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky. Děti dostávající lamivudin perorální roztok podle doporučeného dávkovacího režimu dosáhly plazmatických expozic lamivudinu v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých. Děti dostávající perorální tablety lamivudinu podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg a tablety mají vyšší biodostupnost (viz bod 4.2). Pediatrické studie farmakokinetiky jak s perorálním roztokem tak i s tabletami prokázaly, že při podávání jednou denně jsou dosaženy ekvivalentní AUC<sub>0-24</sub> jako při dávkování dvakrát denně při stejné celkové denní dávce.

Farmakokinetické údaje získané sledováním pacientů mladších než tři měsíce jsou omezené.

U novorozenců ve věku 1 týden byla v porovnání se staršími pediatrickými pacienty snížena clearance perorálně podaného lamivudinu, pravděpodobně v důsledku nezralé renální funkce a variabilní absorpce. K dosažení podobné expozice jako u dospělých je pro novorozence vhodná dávka 4 mg/kg/den. Stanovení glomerulární filtrace nasvědčuje, že k dosažení podobné expozice jako u dospělých a dětí je u šestitýdenních a starších dětí dávka 8 mg/kg/den.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

**Souhrn AUC (0-24) (µg.h/ml) lamivudinu v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii**

Studie	Věková skupina	Lamivudin 8 mg/kg dávkování jednou denně-geometrický průměr (95% CI)	Lamivudin 4 mg/kg dávkování dvakrát denně-geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (N = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 až 12 let (N = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 až 36 měsíců (N = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry AUC<sub>(0-24)</sub> lamivudinu v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml u dávkování jednou denně a 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml u dávkování dvakrát denně.

*Těhotenství:*

Farmakokinetika perorálně podaného lamivudinu byla v období pokročilé gravidity podobná jako u negravidních žen.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V toxikologických studiích na zvířatech nebylo podání lamivudinu ve vysokých dávkách spojeno s podstatnou orgánovou toxicitou. Při nejvyšších dávkováních byly pozorovány nepříliš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasnou sníženou hmotností jater. K zaznamenaným klinicky relevantním příznakům patřil pokles počtu erytrocytů a neutropenie.

Lamivudin nebyl mutagenní v testech na bakteriích, ale podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy vykázal mutagenní účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu myšího lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace 40krát až 50krát vyšší než předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagenní působení lamivudinu *in vitro* nebylo potvrzeno testy *in vivo*, usuzuje se, že by lamivudin pro pacienty, kteří jsou jím léčeni, neměl představovat genotoxické riziko.

Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní lidské. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových analogů měl vyšší úroveň jejich včlenění do DNA mnohých fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Výsledky dlouhodobých testů kancerogenity lamivudinu u potkanů a myší neprokázaly kancerogenní potenciál relevantní pro člověka.

Studie fertility u potkanů prokázala, že lamivudin nemá vliv na samčí ani samičí fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Epivir 150 mg potahované tablety

*Jádro tablety:*

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

*Potahová vrstva tablety:*

Hypromelosa (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Polysorbát 80

#### Epivir 300 mg potahované tablety

*Jádro tablety:*

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

*Potahová vrstva tablety:*

Hypromelosa (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Černý oxid železitý (E172)  
Makrogol  
Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Epivir 150 mg potahované tablety

HDPE lahvičky            5 let

PVC/Al blistr            2 roky

#### Epivir 300 mg potahované tablety

HDPE lahvičky:            3 roky

PVC/Al blistr:            2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Epivir 150 mg potahované tablety

Bílá polyethylenová (HDPL) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet nebo PVC/Al blistr po 60 potahovaných tabletách.

### Epivir 300 mg potahované tablety

Bílá polyethylenová (HDPL) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet nebo PVC/Al blistr po 30 potahovaných tabletách.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Epivir 150 mg potahované tablety

EU/1/96/015/001 (lahvička)  
EU/1/96/015/004 (blistr)

### Epivir 300 mg potahované tablety

EU/1/96/015/003 (lahvička)  
EU/1/96/015/005 (blistr)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

### Epivir 150 mg potahované tablety

Datum registrace: 8. srpna 1996  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2006

### Epivir 300 mg potahované tablety

Datum registrace: 15. listopadu 2001  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epivir 10 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje lamivudinum 10 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 15ml dávka obsahuje 3 g sacharosy (20 % w/v)

Methylparaben

Propylparaben

Jedna 15ml dávka obsahuje 300 mg propylenglykolu.

Jedna 15ml dávka obsahuje 39 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Epivir je indikován v kombinaci s jinými antiretroviroty k terapii dospělých a dětí infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekcí HIV.

Epivir lze podávat s jídlem nebo nalačno.

Epivir je dostupný také ve formě tablet pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 14 kg (viz bod 4.4).

Pacienti přecházející z léčby lamivudinem ve formě tablet na lamivudin ve formě perorálního roztoku se mají řídit doporučeními pro dávkování konkrétní lékové formy (viz bod 5.2).

Pro pacienty, kteří nemohou polykat tablety, lze také tablety rozdrtit a přidat k malému množství polotuhé potravy nebo tekutiny; to je pak nutno spolknout ihned (viz bod 5.2.).

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Doporučené dávkování přípravku Epivir je 300 mg denně. Může se též podávat buď 150 mg (15 ml) dvakrát denně nebo 300 mg (30 ml) jednou denně (viz bod 4.4).

Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):

*Děti od jednoho roku věku:* Doporučené dávkování je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denně nebo 1 ml/kg (10 mg/kg) jednou denně (viz body 4.4 a 4.5).

*Děti od tří měsíců do jednoho roku věku:*

Doporučená dávka je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denně. Není-li režim dvakrát denně možný, lze zvážit režim jednou denně (10 mg/kg/den). Je nutno vzít v úvahu, že údaje pro režim jednou denně jsou u této populace velmi omezené (viz body 4,4, 5.1 a 5.2).

*Děti mladší než tři měsíce věku:*

Dostupné údaje jsou omezené a nedostatečné k tomu, aby bylo možné navrhnout specifická doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

*Zvláštní populace:*

*Starší osoby:*

Nejsou k dispozici specifické údaje; v této věkové skupině je však doporučena speciální péče vzhledem ke změnám souvisejícím s věkem, jako je například pokles funkce ledvin a změny hematologických parametrů.

*Porucha funkce ledvin:*

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin dochází následkem snížené clearance lamivudinu k vzestupu jeho koncentrací. Proto je zapotřebí upravit dávkování (viz tabulky).

*Doporučené dávkování u dospělých, dospívajících a dětí (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):*

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>První dávka</b>	<b>Udržovací dávkování</b>
≥ 50	300 mg (30 ml) nebo 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) nebo 150 mg (15 ml) dvakrát denně
30 až < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) jednou denně
15 až < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) jednou denně
5 až < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) jednou denně
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) jednou denně

Nejsou k dispozici údaje o použití lamivudinu u dětí s poruchou funkce ledvin. Na základě předpokladu, že clearance kreatininu a clearance lamivudinu jsou u dětí v podobném vztahu jako u dospělých, se doporučuje, aby dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin bylo redukováno podle jejich clearance kreatininu, úměrně jako u dospělých. Pro dosažení doporučeného dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin ve věku alespoň 3 měsíce a tělesnou hmotností nižší než 25 kg může být nejvhodnější Eпивir 10 mg/ml perorální roztok.

*Doporučené dávkování u dětí ve věku alespoň 3 měsíce a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg:*

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>První dávka</b>	<b>Udržovací dávkování</b>
≥ 50	10 mg/kg nebo 5 mg/kg	10 mg/kg jednou denně nebo 5 mg/kg dvakrát denně
30 až < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jednou denně
15 až < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jednou denně

5 až < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jednou denně
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jednou denně

*Porucha funkce jater:*

Údaje získané sledováním pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že porucha funkce jater nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Na základě těchto údajů středně závažná ani závažná porucha funkce jater, pokud není doprovázena poruchou funkce ledvin, není důvodem pro úpravu dávkování.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Přípravek Epivir se nedoporučuje k monoterapii.

*Porucha funkce ledvin:*

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se následkem snížené clearance lamivudinu prodlužuje jeho terminální plazmatický poločas, a proto je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

*Trojkombinovaná nukleosidová léčba:*

Když byl lamivudin kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a abakavirem nebo také s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký výskyt virologického selhání a vznik rezistence v časně fázi.

*Oportunní infekce:*

U pacientů užívajících přípravek Epivir nebo jakékoli jiné antiretrovirotikum se i přes tuto léčbu mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

*Pankreatitida:*

Vzácně se vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny farmakoterapií nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Epivir neprodleně zastavena.

*Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero:*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

*Tělesná hmotnost a metabolické parametry:*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### *Syndrom imunitní reaktivity:*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

#### *Porucha funkce jater:*

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a HBV, jsou další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B dostupné v SPC přípravku Zeffix.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a pacienti léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Zastaví-li se podávání přípravku Epivir pacientům současně infikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vyvolat akutní exacerbaci hepatitidy (viz SPC pro Zeffix).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení léčby (viz bod 4.8).

#### *Pomocné látky:*

Diabetiky je nutné upozornit na to, že jedna dávka perorálního roztoku (150 mg = 15 ml) obsahuje 3 g sacharosy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy, jako jsou intolerance fruktosy, glukoso-galaktosová malabsorpce a insuficience sacharasy-izomaltasy, by tento přípravek neměli užívat.

Epivir obsahuje methylparaben a propylparaben. Tyto látky mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně s možným opožděným nástupem).

Epivir obsahuje 39 mg sodíku v jedné 15ml dávce, což odpovídá 1,95 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### *Pediatriká populace:*

Ve studii provedené s pediatrickými pacienty (viz bod 5.1 studie ARROW) byly u dětí užívajících perorální roztok Epivir hlášeny nižší podíly virologické suprese a častější virové rezistence ve srovnání s dětmi, které užívaly lékovou formu tablet.

Kdykoli je to u dětí možné, je vhodnější užít léčivé přípravky ve formě tablet. Epivir perorální roztok podaný současně s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol se má užít pouze, pokud nelze použít přípravky v tabletové formě a přínosy léčby převáží možná rizika včetně nižší virologické suprese. Zvažte častější monitorování virové zátěže HIV-1, je-li Epivir užíván současně s chronicky

podávanými léčivými přípravky obsahujícími sorbitol (např. Ziagen perorální roztok). I když to nebylo studováno, totožný účinek se dá očekávat s dalšími osmoticky působícími polyalkoholy nebo monosacharidovými alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol (viz bod 4.5).

#### *Osteonekróza:*

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### *Lékové interakce:*

Epivir se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími lamivudin nebo přípravky obsahujícími emtricitabin (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Vzhledem k omezenému metabolismu lamivudinu, k jeho omezené vazbě na plazmatické proteiny a k jeho téměř kompletní renální clearance je pravděpodobnost metabolických interakcí nízká.

Současná aplikace lamivudinu a kombinace trimethoprim/sulfamethoxazol v dávce 160 mg/800 mg má vlivem trimethoprimové složky (sulfamethoxazolová složka se interakce neúčastní) za následek 40% zvýšení expozice lamivudinu. Pokud však pacient nemá poškozené renální funkce, není nutné dávkování lamivudinu upravovat (viz bod 4.2). Lamivudin neovlivňuje farmakokinetiku trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu. Jestliže je žádoucí současná aplikace lamivudinu a kotrimoxazolu, mají být takto léčeni pacienti klinicky sledováni. Je třeba se vyhnout současné aplikaci lamivudinu a vysokých dávek kotrimoxazolu používaných v terapii pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jiroveci* nebo v terapii toxoplazmózy.

Je třeba brát v úvahu možnost interakcí s jinými současně aplikovanými léčivými přípravky, zejména jde-li o léčivé přípravky, jejichž hlavní eliminační cestou je aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému pro organické kationty; např. trimethoprim. Jiná léčiva (např. ranitidin, cimetidin) jsou tímto mechanismem eliminována jen zčásti a nebylo prokázáno, že by interagovala s lamivudinem. Nukleosidové analogy (např. didanosin) podobně jako zidovudin nejsou eliminovány tímto mechanismem, a jejich interakce s lamivudinem je proto nepravděpodobná.

Při společném podání zidovudinu s lamivudinem byl pozorován mírný (28%) vzestup  $C_{max}$  zidovudinu, ale celková expozice (AUC) zidovudinu se významně nemění. Zidovudin nemá vliv na farmakokinetiku lamivudinu (viz bod 5.2).

Vzhledem k podobnosti se Epivir nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako emtricitabinem. Epivir se také nesmí užívat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudin (viz bod 4.4).

Lamivudin *in vitro* inhibuje intracelulární fosforylací kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

Lamivudin není metabolizován enzymovým systémem CYP3A, a interakce s léčivými metabolizovanými tímto systémem (např. PI) proto nejsou pravděpodobné.

Současné podání roztoku sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) s jednorázovou dávkou 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku vedlo u dospělých k na dávce závislým snížením expozice lamivudinu ( $AUC_{\infty}$ ) o 14 %, 32 %, resp. 36 %, a  $C_{max}$  lamivudinu o 28 %, 52 %, resp. 55 %. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat chronického současného podávání přípravku Epivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Je třeba zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, nelze-li se současnému chronickému podávání vyhnout.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Obecně se při rozhodování, zda užít antiretrovirotika k léčbě infekce HIV u těhotných žen a zároveň tak snížit riziko vertikálního přenosu HIV na novorozence, musí vzít v úvahu údaje od zvířat i klinická zkušenost od těhotných žen.

Studie lamivudinu na zvířatech ukázaly na vzestup raných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3). U lidí byl pozorován přestup lamivudinu placentou.

Více než 1 000 výstupů z užívání během prvního trimestru a více než 1 000 výstupů z užívání během druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují žádný malformační účinek a účinek na plod/novorozence. Epivir lze užívat během těhotenství, je-li to klinicky potřebné. Na základě těchto údajů je riziko malformací u člověka nepravděpodobné.

U pacientek současně infikovaných virem hepatitidy, které jsou léčeny lamivudinem a následně otěhotní, je třeba si uvědomit, že po vysazení lamivudinu může dojít k relapsu hepatitidy.

##### *Mitochondriální dysfunkce:*

*In vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců, kteří byli *in utero* a/nebo postnatálně vystaveni působení nukleosidových analogů (viz bod 4.4).

##### Kojení

Lamivudin se po perorálním podání vylučoval do mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím nacházejícím se v séru. Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje. Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

##### Fertilita

Studie se zvířaty prokázaly, že lamivudin nemá vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby onemocnění HIV přípravkem Epivir byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné

( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie.

*Velmi vzácné:* čistá aplázie červených krvinek.

Poruchy metabolismu a výživy

*Velmi vzácné:* laktátová acidóza.

Poruchy nervového systému

*Časté:* bolest hlavy, nespavost.

*Velmi vzácné:* periferní neuropatie (nebo parestezie).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Časté:* kašel, nosní symptomy.

Gastrointestinální poruchy

*Časté:* nauzea, zvracení, abdominální bolest nebo křeče, průjem.

*Vzácné:* pankreatitida, zvýšení hladin amyláz v séru.

Poruchy jater a žlučových cest

*Méně časté:* přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT).

*Vzácné:* hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Časté:* kopřivka, alopecie.

*Vzácné:* angioedém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

*Časté:* artralgie, svalové poruchy.

*Vzácné:* rhabdomyolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Časté:* únava, malátnost, horečka.

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Podání velmi vysokých dávek lamivudinu ve studiích akutní toxicity na zvířatech nevedlo k projevům orgánové toxicity. Po akutním předávkování lamivudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické známky nebo příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, pacient má být sledován a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Jelikož lamivudin je odstranitelný dialýzou, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, třebaže takové studie nebyly prováděny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidová analoga. ATC kód: J05AF05

#### Mechanismus účinku

Lamivudin je nukleosidový analog působící proti viru lidské imunodeficiencie (HIV) a viru hepatitidy B (HBV). Intracelulárně je metabolizován na aktivní formu lamivudin-5-trifosfát. Hlavním mechanismem jeho účinku je ukončení řetězce při reverzní transkripci HIV. *In vitro* má lamivudin-5-trifosfát selektivní inhibiční účinnost na replikaci HIV-1 a HIV-2 a je účinný rovněž proti klinickým izolátům HIV rezistentním na zidovudin. *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin, nevirapin a zidovudin).

#### Rezistence

Rezistence HIV-1 na lamivudin zahrnuje změnu aminokyseliny M184V poblíž aktivního místa reverzní transkriptázy (RT). Tato varianta vzniká jak *in vitro*, tak i u HIV-1 infikovaných pacientů léčených antiretrovirovým režimem obsahujícím lamivudin. Mutanty M184V mají významně sníženou citlivost na lamivudin a vykazují sníženou schopnost replikace *in vitro*. Z *in vitro* studií vyplývá, že virus rezistentní k zidovudinu se může stát zidovudin senzitivním, pokud současně získá rezistenci k lamivudinu. Klinický význam těchto nálezů není zcela objasněn.

Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Zkřížená rezistence daná M184V RT je omezena jen na antiretrovirové přípravky ze skupiny nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si uchovávají svou antiretrovirovou účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním na lamivudin. Abakavir si uchovává svou antiretrovirovou účinnost proti HIV-1, když je rezistence k lamivudinu vyvolána jen mutací M184V. Mutanta M184V RT vykazuje 4násobně nižší citlivost na didanosin. Klinický význam těchto nálezů není znám. Neexistuje standardní metoda testování citlivosti *in vitro*, a tak se výsledky mohou lišit na základě metodických faktorů.



*In vitro* vykazují lamivudin nízkou cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, zavedeným buněčným liniím lymfocytů a monocytů-makrofágů a různým zárodečným buňkám kostní dřene.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou zátěž HIV-1 a zároveň zvyšuje počty buněk CD4. Výsledky podle klinických kritérií svědčí o tom, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem významně snižuje riziko dalšího progresu onemocnění a mortality.

Důkazy z klinických studií ukazují, že kombinace lamivudinu a zidovudinu oddálí výskyt zidovudin rezistentních izolátů u pacientů bez předchozí antiretrovirové léčby.

Lamivudin byl široce užíván jako součást antiretrovirové kombinované léčby s dalšími antiretrovirovými léčivy stejné třídy (NRTI) a jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Výsledek z klinické studie u pediatrických pacientů léčených lamivudinem spolu s dalšími antiretrovirovými (abakavirem, nevirapinem/efavirenzem nebo zidovudinem) ukázal, že profil rezistence pozorované u pediatrických pacientů je podobný profilu pozorovanému u dospělých; na základě detekovaných genotypových substitucí a jejich relativní četnosti.

U dětí léčených perorálním roztokem lamivudinu spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky v klinických studiích se vyvinula virová rezistence častěji než u dětí léčených tabletami [viz popis klinické zkušenosti u pediatrické populace (studie ARROW) a bod 5.2].

Antiretrovirová léčba složená z více léčiv a obsahující lamivudin byla účinná u pacientů před tím neléčených, jakož i u pacientů infikovaných virem obsahujícími mutaci M184V.

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV k lamivudin a klinickou odpovědí na léčbu obsahující lamivudin je stále ještě předmětem výzkumu.

Lamivudin v dávce 100 mg jednou denně byl účinný i v léčbě chronické infekce HBV u dospělých pacientů (podrobnosti týkající se klinických studií viz informace o přípravku Zeffix). Bylo však zjištěno, že v léčbě HIV infekce je účinná pouze dávka 300 mg lamivudinu denně (v kombinaci s jinými antiretrovirovými preparáty).

Lamivudin nebyl zvlášť zkoumán u pacientů současně infikovaných HIV a HBV.

#### *Dávkování jednou denně (300 mg jednou denně):*

Klinické studie prokázaly noninferioritu mezi dávkováním přípravku Epivir jednou denně a dvakrát denně. Tyto výsledky byly získány u skupiny pacientů ještě neléčených antiretrovirovými, primárně sestavené z asymptomatických HIV infikovaných pacientů (CDC stupeň A).

#### Pediatrická populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

**Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)**

	<b>Dvakrát denně N (%)</b>	<b>Jednou denně N (%)</b>
<b>Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	
<b>48. týden</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
<b>96. týden</b>		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V době randomizace na dávkování jednou denně nebo dvakrát denně (týden 0) měli pacienti léčení lékovými formami tablet v jakémkoli okamžiku vyšší podíl suprese virové nálože než pacienti léčení lékovými formami perorálního roztoku. Tyto rozdíly byly pozorovány v každé jednotlivé studované věkové skupině. Tento rozdíl v podílech suprese mezi tabletami a roztokem přetrval u dávkování jednou denně do 96. týdne.

**Podíl jedinců při randomizaci na dávkování abakaviru + lamivudinu jednou denně versus dvakrát denně ve studii ARROW u plazmatické HIV-1 RNA <80 kopií/ml: Analýza podskupin podle lékové formy**

	Dvakrát denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)	Jednou denně Plazmatická HIV-1 RNA <80 kopií/ml: n/N (%)
Týden 0 (po 36 týdnech léčby)		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	14/26 (54)	15/30 (50)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	236/305 (77)	222/305 (73)
96. týden		
Jakýkoli režim s roztokem v kterémkoli čase	13/26 (50)	17/30 (57)
Všechny režimy založené na tabletách průběžně	221/300 (74)	213/301 (71)

Analýzy genotypové rezistence byly provedeny na vzorcích s hladinou HIV-1 RNA v plazmě > 1 000 kopií/ml. Mezi pacienty, kteří dostávali roztok lamivudinu v kombinaci s dalšími antiretrovirovými roztoky, bylo detekováno více případů rezistence ve srovnání s pacienty, kteří dostávali podobné dávky v lékové formě tablet. To je v souladu s nižšími podíly antivirové suprese pozorovanými u těchto pacientů.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lamivudin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu; jeho biologická dostupnost po perorálním podání je u dospělých normálně 80 až 85 %. Průměrná doba ( $t_{max}$ ) do dosažení maximálních koncentrací v krevním séru ( $C_{max}$ ) po perorálním podání je kolem jedné hodiny. Na základě údajů získaných ve studii se zdravými dobrovolníky, kteří užívali terapeutickou dávku 150 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že průměrná plazmatická  $C_{max}$  v ustáleném stavu je 1,2 µg/ml (24 %) a  $C_{min}$  0,09 µg/ml (27 %). Průměrná AUC v ustáleném stavu při 12hodinovém dávkovacím intervalu je 4,7 µg.h/ml (18 %). U terapeutické dávky 300 mg jednou denně jsou v ustáleném stavu průměrné  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  a 24hodinová AUC následující: 2,0 µg/ml (26 %); 0,04 µg/ml (34 %) a 8,9 µg.h/ml (21 %).

Užití lamivudinu spolu s jídlem má za následek delší  $t_{max}$  a nižší  $C_{max}$  (snížení o 47 %). Celkový rozsah absorpce lamivudinu (hodnocen podle AUC) však není ovlivněn.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyzichemických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrtí a do úst přenesení 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

Současné podání zidovudinu a lamivudinu má za následek 13% vzestup expozice zidovudinu a 28% vzestup maximálních plazmatických hladin zidovudinu. To se z hlediska bezpečnosti pacienta nepovažuje za významné, a není tedy nutné upravovat dávkování.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem zjištěný ve studiích po nitrožilním podání lamivudinu je 1,3 l/kg. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg a hlavní měrou se na ní podílí renální clearance (> 70 %) cestou transportního systému pro organické kationty.

Lamivudin vykazuje v rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a omezenou vazbu na hlavní plazmatickou bílkovinu - albumin (< 16 až 36 % na sérový albumin ve studiích *in vitro*).

Omezené údaje svědčí o tom, že lamivudin proniká do centrálního nervového systému a dostává se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrný poměr koncentrací lamivudinu v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 0,12. Skutečný rozsah průniku ani jeho vztah ke klinické účinnosti není znám.

### Biotransformace

Plazmatický poločas lamivudinu po perorálním podání je 18 až 19 hodin a intracelulární aktivní forma lamivudin-trifosfát má prodloužený terminální poločas v buňce (16 až 19 hodin). U 60 zdravých dospělých dobrovolníků bylo prokázáno, že podávání přípravku Epivir 300 mg 1x denně je v rovnovážném stavu farmakokineticky bioekvivalentní s přípravkem Epivir 150 mg podávaným dvakrát denně se zřetelem na AUC<sub>24</sub> a C<sub>max</sub> intracelulárního trifosfátu.

Lamivudin je vylučován hlavně renální exkrecí v nezměněné formě. Vzhledem k malému rozsahu hepatální biotransformace lamivudinu (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nízké vazbě na plazmatické proteiny je pravděpodobnost metabolických interakcí lamivudinu s jinými léčivými látkami malá.

### Eliminace

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. Doporučený dávkovací režim pro pacienty s clearance kreatininu pod 50 ml/min je uveden v bodě 4.2.

Interakce s trimethoprimem, který je složkou kotrimoxazolu, v terapeutických dávkách způsobuje 40% vzestup expozice lamivudinu. Z tohoto důvodu však není nutné upravovat dávkování, pokud nejde o pacienta s poruchou funkce ledvin (viz body 4.5 a 4.2). Podávání kotrimoxazolu (tj. kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu) současně s přípravkem Epivir u pacientů s poruchou funkce ledvin by se mělo pečlivě uvážit.

### Zvláštní populace

#### *Děti:*

Absolutní biologická dostupnost lamivudinu (přibližně 58 až 66 %) byla u pediatrických pacientů pod 12 let věku snížena. U dětí vedlo podání tablet spolu s dalšími antiretrovirovými tabletami k vyššímu AUC<sub>∞</sub> a C<sub>max</sub> lamivudinu v plazmě než podání perorálního roztoku spolu s dalšími antiretrovirovými perorálními roztoky. Děti dostávající lamivudin perorální roztok podle doporučeného dávkovacího režimu dosáhly plazmatických expozic lamivudinu v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých. Děti dostávající perorální tablety lamivudinu podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg a tablety mají vyšší biodostupnost (viz bod 4.2). Pediatrické studie farmakokinetiky jak s perorálním roztokem tak i s tabletami prokázaly, že při podávání jednou denně jsou dosaženy ekvivalentní AUC<sub>0-24</sub> jako při dávkování dvakrát denně při stejné celkové denní dávce.

Farmakokinetické údaje získané sledováním pacientů mladších než tři měsíce jsou omezené.

U novorozenců ve věku 1 týden byla v porovnání se staršími pediatrickými pacienty snížena clearance perorálně podaného lamivudinu, pravděpodobně v důsledku nezralé renální funkce a variabilní absorpce. K dosažení podobné expozice jako u dospělých je pro novorozence vhodná dávka 4 mg/kg/den. Stanovení glomerulární filtrace nasvědčuje, že k dosažení podobné expozice jako u dospělých a dětí je u šestitýdenních a starších dětí dávka 8 mg/kg/den.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

**Souhrn AUC (0-24) (µg.h/ml) lamivudinu v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii**

Studie	Věková skupina	Lamivudin 8 mg/kg dávkování jednou denně- geometrický průměr (95% CI)	Lamivudin 4 mg/kg dávkování dvakrát denně- geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (N = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 až 12 let (N = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 až 36 měsíců (N = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry  $AUC_{(0-24)}$  lamivudinu v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1), 10,31 (6,26; 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u dávkování jednou denně a 9,24 (4,66; 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u dávkování dvakrát denně.

#### *Těhotenství:*

Farmakokinetika perorálně podaného lamivudinu byla v období pokročilé gravidity podobná jako u negravidních žen.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na zvířatech nebylo podání lamivudinu ve vysokých dávkách spojeno s podstatnou orgánovou toxicitou. Při nejvyšších dávkováních byly pozorovány nepříliš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasnou sníženou hmotností jater. K zaznamenaným klinicky relevantním příznakům patřil pokles počtu erytrocytů a neutropenie.

Lamivudin nebyl mutagení v testech na bakteriích, ale podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy vykázal mutagení účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu myšího lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace 40krát až 50krát vyšší než předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagení působení lamivudinu *in vitro* nebylo potvrzeno testy *in vivo*, usuzuje se, že by lamivudin pro pacienty, kteří jsou jím léčeni, neměl představovat genotoxické riziko.

Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní lidské. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových analogů měl vyšší úroveň jejich včlenění do DNA mnohých fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Výsledky dlouhodobých testů kancerogenity lamivudinu u potkanů a myši neprokázaly kancerogenní potenciál relevantní pro člověka.

Studie fertility u potkanů prokázala, že lamivudin nemá vliv na samčí ani samičí fertilitu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa 20 % w/v (3 g/15 ml)  
Methylparaben  
Propylparaben  
Kyselina citronová  
Propylenglykol  
Dihydrát natrium-citrátu  
Umělé jahodové aroma  
Umělé banánové aroma  
Čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po uplynutí jednoho měsíce od prvního otevření se musí roztok zlikvidovat.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá (HDPE) lahev obsahující 240 ml perorálního roztoku s bezpečnostním uzávěrem proti otevření dítětem. Součástí balení je rovněž polyethylenový adaptér a perorální dávkovací stříkačka o obsahu 10 ml, která se skládá z polypropylenového barelu (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

Perorální dávkovací stříkačka je určena k přesnému měření předepsané dávky perorálního roztoku. Pokyny pro používání jsou součástí balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

EU/1/96/015/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum registrace: 8. srpna 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Potahované tablety:

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań  
Polsko

Perorální roztok:

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA PRO LAHVIČKU X 60 POTAHOVANÝCH TABLET (150 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 150 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet  
Tablety s půlicí rýhou.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

epivir 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA PRO LAHVIČKU X 60 POTAHOVANÝCH TABLET (150 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 150 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet  
Tablety s půlicí rýhou.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA PRO BLISTRY X 60 POTAHOVANÝCH TABLET (150 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 150 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

epivir 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 150 mg tablety

Lamivudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA PRO LAHVIČKU S PERORÁLNÍM ROZTOKEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 10 mg/ml perorální roztok  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje lamivudinum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje též sacharózu, konzervační látky: methylparaben, propylparaben, propylenglykol a sodík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Lahvička obsahuje:  
240 ml perorálního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Zlikvidujte jeden měsíc po prvním otevření.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

epivir 10 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA PRO LAHVIČKU S PERORÁLNÍM ROZTOKEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 10 mg/ml perorální roztok  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje lamivudinum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje též sacharózu, konzervační látky: methylparaben, propylparaben, propylenglykol a sodík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Lahvička obsahuje:  
240 ml perorálního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Zlikvidujte jeden měsíc po prvním otevření.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABIČKA PRO LAHVIČKU X 30 POTAHOVANÝCH TABLET (300 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 300 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 300 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

epivir 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA PRO LAHVIČKU X 30 POTAHOVANÝCH TABLET (300 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 300 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 300 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
KRABÍČKA PRO BLISTRY X 30 POTAHOVANÝCH TABLET (300 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 300 mg potahované tablety  
Lamivudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 300 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/96/015/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

epivir 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Epivir 300 mg tablety

Lamivudinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Epivir 150 mg potahované tablety

*Lamivudinum*

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Epivir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat
3. Jak se Epivir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Epivir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Epivir a k čemu se používá

**Epivir se používá k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficiency) u dospělých a dětí.**

Léčivou látkou přípravku Epivir je lamivudin. Epivir patří mezi léčivé přípravky, které se nazývají antiretrovirotika. Patří do skupiny *nukleosidových analogů inhibitorů reverzní transkriptázy* (NRTI).

Epivir nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru HIV v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou bílé krvinky, které jsou důležité v boji proti infekci.

Odpověď na léčbu přípravkem Epivir je u pacientů rozdílná. Účinnost Vaší léčby bude pravidelně kontrolovat Váš lékař.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat

##### Neužívejte Epivir

- jestliže jste **alergický(á)** na lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodě 6*).

**Poradte se se svým lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené varování týká.

##### Zvláštní opatření při použití přípravku Epivir je zapotřebí

U některých pacientů užívajících Epivir nebo jiné kombinované léčivé přípravky určené pro léčbu infekce virem HIV existuje větší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Musíte si být vědom(a) zvýšeného rizika pokud:

- **trpíte onemocněním jater** nebo jste v minulosti prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy B nebo C (virový zánět jater typu B nebo C). (Trpíte-li hepatitidou B, nepřestávejte

s užíváním přípravku Epivir bez předchozí rady s lékařem, protože hrozí určité nebezpečí opětovného vzplanutí této nemoci.);

- **trpíte** značnou **nadváhou** (zejména u žen);
- **máte Vy nebo Vaše dítě problémy s ledvinami**, může být dávka přípravku Epivir změněna. **Poradte se se svým lékařem, pokud se Vás týká některý ze zdravotních problémů uvedených výše.** Je možné, že budete muset v průběhu léčby přípravkem Epivir častěji navštěvovat lékaře za účelem kontroly Vašeho zdravotního stavu a podstupovat vyšetření zahrnující krevní testy. **Viz bod 4 této příbalové informace pro více informací.**

**Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Epivir neobjeví důležité příznaky.**

U některých pacientů užívajících léčiva proti infekci virem HIV dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Je zapotřebí, abyste byl(a) informován(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Epivir věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

**Přčtete si informace v odstavci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.**

**Chraňte ostatní osoby před nákazou virem HIV.**

Infekce virem HIV se přenáší sexuálním kontaktem s někým, kdo je virem infikován, nebo přenosem krve, ve které je přítomen virus HIV (např. při používání společných injekčních jehel). I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo.

Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

**Další léčivé přípravky a Epivir**

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které jste v nedávné době užíval(a)** nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře či lékárníka, pokud během léčby přípravkem Epivir začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

**Spolu s přípravkem Epivir se nemají podávat:**

- léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně;
- jiné přípravky obsahující lamivudin (užívané k léčbě **infekce HIV nebo infekce hepatitidy B**);
- emtricitabin (užívaný k **léčbě infekce HIV**);
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, což je antibiotikum;
- kladribin (užívaný k léčbě vlasatobuněčné leukemie).

**Informujte svého lékaře, pokud je Vám kterékoli z výše uvedených léčiv podáváno.**

**Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem o přínosech a rizicích antiretrovirové léčby přípravkem Epivir pro Vás a pro Vaše dítě.

Epivir a léky jemu podobné mohou způsobit nežádoucí účinky u nenarozených dětí. **Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Epivir**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

**Kojení**

**Ženy infikované virem HIV nesmějí kojit**, protože infekce HIV může být přenesena mateřským mlékem na dítě.



Malé množství složek přípravku Epivir může také přecházet do mateřského mléka.

Pokud již kojíte nebo uvažujete o tom, že začnete kojit:

**Poradte se neprodleně se svým lékařem.**

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Epivir ovlivňoval Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Epivir obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se Epivir užívá**

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety spolkněte a zapijte vodou. Epivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

Nejste-li schopen(a) tabletu polknout, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství jídla nebo nápoje a hned celou dávku užijte naráz.

### **Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem.**

Epivir pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Epivir musíte užívat každý den, abyste zabránil(a) zhoršování Vaší nemoci. Přesto může při léčbě přípravkem Epivir dojít k rozvoji jiných infekcí nebo ke vzniku dalších onemocnění, která s infekcí HIV souvisejí.

**Zůstaňte proto v kontaktu se svým lékařem a užívání přípravku Epivir nepřerušujte bez porady s lékařem.**

### **Kolik se přípravku Epivir užívá**

#### **Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg:**

**Obvyklá dávka přípravku Epivir je 300 mg denně.** Tu lze užívat buď jako jednu 150mg tabletu dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin mezi dávkami) nebo dvě 150mg tablety jednou denně, podle doporučení lékaře.

#### **Děti s tělesnou hmotností alespoň 20 kg a nižší než 25 kg:**

**Obvyklá dávka přípravku Epivir je 225 mg denně.** Tu lze užívat jako 75 mg (polovinu 150mg tablety) ráno a 150 mg (jednu celou 150mg tabletu) večer nebo 225 mg (jednu a půl 150mg tablety) jednou denně, podle doporučení lékaře.

#### **Děti s tělesnou hmotností alespoň 14 a nižší než 20 kg:**

**Obvyklá dávka přípravku Epivir je 150 mg denně.** Tu lze užívat jako 75 mg (polovinu 150mg tablety) dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin mezi dávkami) nebo 150 mg (jednu 150mg tabletu) jednou denně, podle pokynů lékaře.

Pro léčbu dětí ve věku od tří měsíců a pro léčbu pacientů, kteří nejsou schopni polykat tablety nebo kteří potřebují nižší dávku, než je obvyklá dávka, je přípravek k dispozici ve formě perorálního roztoku.

**Trpíte-li Vy nebo Vaše dítě poruchou funkce ledvin,** může být dávka lékařem upravena.

**Informujte svého lékaře,** pokud máte Vy nebo Vaše dítě poruchu funkce ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Epivir, než jste měl(a)**

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě užil(a) příliš velkou dávku přípravku Epivir, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se poraďte na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Epivir.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Epivir**

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Epivir, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé nežádoucí účinky byly způsobeny přípravkem Epivir nebo jinými léčivými, která současně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Proto je velmi důležité, abyste o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu informoval(a) svého lékaře.**

**Kromě níže uvedených nežádoucích účinků přípravku Epivir** se během kombinované léčby infekce HIV mohou též objevit i další onemocnění/obtíže.

Je důležité, abyste si přečetl(a) informace uvedené níže v tomto bodě příbalové informace s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 10** léčených pacientů:

- bolest hlavy;
- pocit na zvracení (*nauzea*);
- zvracení;
- průjem;
- bolest břicha;
- únava, nedostatek energie;
- horečka;
- celkový pocit nemoci;
- bolesti svalů a nepříjemné pocity;
- bolest kloubů;
- nespavost (*insomnie*);
- kašel;
- rýma nebo podráždění nosní sliznice;
- kožní vyrážka;
- vypadávání vlasů (*alopecie*).

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 ze 100** léčených pacientů:

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve jsou:

- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*);
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*);
- zvýšení hladin jaterních enzymů.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 1 000** léčených pacientů:

- závažná alergická reakce způsobující otok obličeje, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížnému polykání nebo dýchání (dušnosti);
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- rozpad svalové tkáně;
- zánět jater (*hepatitida*).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- zvýšení hladiny enzymu nazývaného amyláza.

### **Velmi vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 10 000** léčených pacientů:

- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi);
- brnění nebo snížená citlivost paží, nohou, rukou nebo chodidel.

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- porucha funkce kostní dřene, která se projevuje neschopností tvořit červené krvinky (*čistá aplázie buněk červené krevní řady*).

### **Když se u Vás objeví nežádoucí účinky**

**Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

### **Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV**

Při kombinované léčbě infekce virem HIV, při které je podáván Epivir, může během léčby dojít ke vzniku komplikací zdravotního stavu.

### **Staré infekce mohou znovu propuknout**

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (*oportunní infekce*). Pokud tyto pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré, skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může začít proti těmto infekcím bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Epivir objeví jakékoli příznaky infekce,

**sdělte to okamžitě svému lékaři.** Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

### **Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi**

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;
- pokud je jejich imunitní systém již velmi slabý;

- pokud mají nadváhu.

#### **Příznaky osteonekrózy jsou:**

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtížná pohyblivost.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **sdělte to svému lékaři.**

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak Epivir uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Epivir obsahuje**

Léčivou látkou je lamivudinum.

Dalšími složkami tablet jsou:

*Jádro tablety:* mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (bez glutenu), magnesium-stearát.

*Potahová vrstva tablety:* hypromelosa, oxid titaničitý, makrogol, polysorbát 80.

#### **Jak přípravek Epivir vypadá a co obsahuje toto balení**

Epivir 150 mg potahované tablety se dodávají v bílých polyethylenových lahvičkách nebo v baleních s blistry, která obsahují 60 tablet. Tablety jsou bílé potahované, mají tvar kosočtverce s půlicí rýhou, na obou stranách označené kódem GXCJ7.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

##### **Výrobce**

GlaxoSmithKline  
Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznaň  
Polsko

##### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел. : + 359 80018205

**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**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**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**

ViiV HIV Healthcare, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Epivir 10 mg/ml perorální roztok

*Lamivudinum*

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Epivir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat
3. Jak se Epivir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Epivir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Epivir a k čemu se používá

Epivir se používá k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficiency) u dospělých a dětí.

Léčivou látkou přípravku Epivir je lamivudin. Epivir patří mezi léčivé přípravky, které se nazývají antiretrovirotika. Patří do skupiny *nukleosidových analogů inhibitorů reverzní transkriptázy* (NRTI).

Epivir nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru HIV v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou bílé krvinky, které jsou důležité v boji proti infekci.

Odpověď na léčbu přípravkem Epivir je u pacientů rozdílná. Účinnost Vaší léčby bude pravidelně kontrolovat Váš lékař.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat

##### Neužívejte Epivir

- jestliže jste alergický(á) na lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodě 6*).

**Poradte se se svým lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené varování týká.

##### Zvláštní opatření při použití přípravku Epivir je zapotřebí

U některých pacientů užívajících Epivir nebo jiné kombinované léčivé přípravky určené pro léčbu infekce virem HIV existuje větší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Musíte si být vědom(a) zvýšeného rizika pokud:

- **trpíte onemocněním jater** nebo jste v minulosti prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy B nebo C (virový zánět jater typu B nebo C). (Trpíte-li hepatitidou B, nepřestávejte

s užíváním přípravku Epivir bez předchozí porady s lékařem, protože hrozí určité nebezpečí opětovného vzplanutí této nemoci.);

- **trpíte** značnou **nadváhou** (zejména u žen);
- máte Vy nebo Vaše dítě **problémy s ledvinami**, může být dávka přípravku Epivir změněna. **Poradte se se svým lékařem, pokud se Vás týká některý ze zdravotních problémů uvedených výše.** Je možné, že budete muset v průběhu léčby přípravkem Epivir častěji navštěvovat lékaře za účelem kontroly Vašeho zdravotního stavu a podstupovat vyšetření zahrnující krevní testy. **Viz bod 4 této příbalové informace pro více informací.**

**Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Epivir neobjeví důležité příznaky.**

U některých pacientů užívajících léčiva proti infekci virem HIV dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Je zapotřebí, abyste byl(a) informován(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Epivir věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

**Přčtete si informace v odstavci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.**

**Chraňte ostatní osoby před nákazou virem HIV.**

Infekce virem HIV se přenáší sexuálním kontaktem s někým, kdo je virem infikován, nebo přenosem krve, ve které je přítomen virus HIV (např. při používání společných injekčních jehel). I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo.

Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

**Další léčivé přípravky a Epivir**

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které jste v nedávné době užíval(a)** nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře či lékárníka, pokud během léčby přípravkem Epivir začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

**Spolu s přípravkem Epivir se nemají podávat:**

- léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně;
- jiné přípravky obsahující lamivudin (užívané k léčbě **infekce HIV nebo infekce hepatitidy B**);
- emtricitabin (užívaný k **léčbě infekce HIV**);
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, což je antibiotikum;
- kladribin (užívaný k léčbě vlasatobuněčné leukemie).

**Informujte svého lékaře, pokud je Vám kterékoli z výše uvedených léčiv podáváno.**

**Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem o přínosech a rizicích antiretrovirové léčby přípravkem Epivir pro Vás a pro Vaše dítě.

Epivir a léky jemu podobné mohou způsobit nežádoucí účinky u nenarozených dětí. **Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Epivir**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

**Kojení**

**Ženy infikované virem HIV nesmějí kojít**, protože infekce HIV může být přenesena mateřským mlékem na dítě.



Malé množství složek přípravku Epivir může také přecházet do mateřského mléka. Pokud již kojíte nebo uvažujete o tom, že začnete kojit:

**Porad'te se neprodleně se svým lékařem.**

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Epivir ovlivňoval Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Epivir**

**Pokud trpíte cukrovkou (diabetem), věnujte prosím pozornost skutečnosti, že každá dávka přípravku (150 mg = 15 ml) obsahuje 3 g cukru.**

Přípravek Epivir obsahuje sacharosu. Pokud Vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, porad'te se s lékařem, než začnete Epivir užívat. Sacharosa může způsobovat poškození zubů.

Epivir obsahuje rovněž konzervační látky (*parahydroxybenzoáty*), které mohou způsobovat alergické reakce (i opožděné).

### **Epivir obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 39 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 15ml dávce. To odpovídá 1,95 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se Epivir užívá**

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Epivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

**Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem.**

Epivir pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Epivir musíte užívat každý den, abyste zabránil(a) zhoršování Vaší nemoci. Přesto může při léčbě přípravkem Epivir dojít k rozvoji jiných infekcí nebo ke vzniku dalších onemocnění, která s infekcí HIV souvisejí.

**Zůstaňte proto v kontaktu se svým lékařem a užívání přípravku Epivir nepřerušujte bez porady s lékařem.**

### **Kolik se přípravku Epivir užívá**

**Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg**

**Obvyklá dávka přípravku Epivir je 30 ml (300 mg) denně.** Tu lze užívat buď jako 15 ml (150 mg) dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin mezi dávkami) nebo jako 30 ml (300 mg) jednou denně.

**Děti ve věku od 3 měsíců věku a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg**

**Dávka je závislá na tělesné hmotnosti dítěte.** Obvyklá dávka přípravku Epivir je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin mezi dávkami) nebo 1 ml/kg (10 mg/kg) jednou denně.

K přesnému odměření své dávky používejte dávkovací stříkačku, která je součástí dodávaného balení.

Postupujte podle tohoto návodu:

1. Odstraňte plastový obal ze stříkačky/adaptéru.
2. Sejměte adaptér ze stříkačky.
3. **Sejměte z lahvičky uzávěr** a odložte ho tak, abyste jej neztratil(a).

4. Držte lahvičku pevně a do jejího hrdla zasuňte umělohmotný adaptér.
5. Do adaptéru upevněte stříkačku.
6. Obraťte lahvičku dnem vzhůru.
7. **Vytažením pístu stříkačky** natáhněte do stříkačky předepsané množství roztoku.
8. Obraťte lahvičku zpět do polohy hrdlem vzhůru a **vyjměte stříkačku** z adaptéru.
9. **Vložte otevřený konec stříkačky do úst** a nasměrujte ho proti vnitřku tváře. **Pomalou stlačujte píst**, abyste měl(a) dost času na spolknutí roztoku. Rychlé vystříknutí roztoku dozadu do hrdla by mohlo vyvolat dávení nebo dušení.
10. **Opakujte kroky v bodech 5 až 9** stejným způsobem, pokud neužijete celou dávku. *Např. když potřebujete užít dávku 15 ml, potřebujete si vzít 1 a půl stříkačky.*
11. **Vyjměte stříkačku z lahvičky a důkladně ji umyjte v čisté vodě.** Před opětovným použitím nechte stříkačku vyschnout.
12. **Lahvičku dobře uzavřete uzávěrem** a uložte spolu s adaptérem.

Perorální roztok zlikvidujte po měsíci od prvního otevření.

**Trpíte-li Vy nebo Vaše dítě poruchou funkce ledvin**, může být dávka lékařem upravena. **Informujte svého lékaře**, pokud máte Vy nebo Vaše dítě poruchu funkce ledvin.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Epivir, než jste měl(a)**

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě užil(a) příliš velkou dávku přípravku Epivir, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se poraďte na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Epivir.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Epivir**

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Epivir, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé nežádoucí účinky byly způsobeny přípravkem Epivir nebo jinými léky, která současně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Proto je velmi důležité, abyste o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu informoval(a) svého lékaře.**

**Kromě níže uvedených nežádoucích účinků přípravku Epivir** se během kombinované léčby infekce HIV mohou též objevit i další onemocnění/obtíže.

Je důležité, abyste si přečetl(a) informace uvedené níže v tomto bodě příbalové informace s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

#### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit až u **1 z 10** léčených pacientů:

- bolest hlavy;
- pocit na zvracení (*nauzea*);
- zvracení;
- průjem;
- bolest břicha;
- únava, nedostatek energie;
- horečka;

- celkový pocit nemoci;
- bolesti svalů a nepříjemné pocity;
- bolest kloubů;
- nespavost (*insomnie*);
- kašel;
- rýma nebo podráždění nosní sliznice;
- kožní vyrážka;
- vypadávání vlasů (*alopecie*).

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 ze 100** léčených pacientů:

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve jsou:

- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*);
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*);
- zvýšení hladin jaterních enzymů.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 1 000** léčených pacientů:

- závažná alergická reakce způsobující otok obličeje, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížnému polykání nebo dýchání (dušnosti);
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- rozpad svalové tkáně;
- zánět jater (hepatitida).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- zvýšení hladiny enzymu nazývaného amyláza.

### **Velmi vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 10 000** léčených pacientů:

- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi);
- brnění nebo snížená citlivost paží, nohou, rukou nebo chodidel.

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- porucha funkce kostní dřeně, která se projevuje neschopností tvořit červené krvinky (čistá aplázie buněk červené krevní řady).

### **Když se u Vás objeví nežádoucí účinky**

**Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

### **Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV**

Při kombinované léčbě infekce virem HIV, při které je podáván Epivir, může během léčby dojít ke vzniku komplikací zdravotního stavu.

### **Staré infekce mohou znovu propuknout**

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (*oportunní infekce*). Pokud tito pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré, skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může začít proti těmto infekcím bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou

tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Epivir objeví jakékoli příznaky infekce, **sdělte to okamžitě svému lékaři**. Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

### **Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi**

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;
- pokud je jejich imunitní systém již velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

#### **Příznaky osteonekrózy jsou:**

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtížná pohyblivost.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **sdělte to svému lékaři**.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Epivir uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Zlikvidujte po měsíci od prvního otevření.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Epivir obsahuje**

Léčivou látkou je lamivudinum.

Perorální roztok též obsahuje následující pomocné látky: cukr (sacharosa 3 g/15 ml), methylparaben, propylparaben, kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu, propylenglykol, čištěná voda, umělé jahodové a banánové aroma.

Patnáct ml přípravku obsahuje 300 mg propylenglykolu.

### **Jak přípravek Epivir vypadá a co obsahuje toto balení**

Epivir perorální roztok se dodává v bílé polyethylenové lahvi obsahující 240 ml roztoku. Součástí balení je také dávkovací stříkačka a umělohmotný adaptér, umožňující nasazení stříkačky do hrdla lahvičky.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

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

#### **Výrobce:**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел. : + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

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

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**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 7741600

**Κύπρος**  
ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**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**  
ViiV HIV Healthcare, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

**România**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**  
GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Epivir 300 mg potahované tablety

*Lamivudinum*

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Epivir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat
3. Jak se Epivir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Epivir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Epivir a k čemu se používá

Epivir se používá k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficiency) u dospělých a dětí.

Léčivou látkou přípravku Epivir je lamivudin. Epivir patří mezi léčivé přípravky, které se nazývají antiretrovirotika. Patří do skupiny *nukleosidových analogů inhibitorů reverzní transkriptázy* (NRTI).

Epivir nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru HIV v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou bílé krvinky, které jsou důležité v boji proti infekci.

Odpověď na léčbu přípravkem Epivir je u pacientů rozdílná. Účinnost Vaší léčby bude pravidelně kontrolovat Váš lékař.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Epivir užívat

##### Neužívejte Epivir

- jestliže jste **alergický(á)** na lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodě 6*).

**Poradte se se svým lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené varování týká.

##### Zvláštní opatření při použití přípravku Epivir je zapotřebí

U některých pacientů užívajících Epivir nebo jiné kombinované léčivé přípravky určené pro léčbu infekce virem HIV existuje větší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Musíte si být vědom(a) zvýšeného rizika pokud:

- **trpíte onemocněním jater** nebo jste v minulosti prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy B nebo C (virový zánět jater typu B nebo C). (Trpíte-li hepatitidou B, nepřestávejte

s užíváním přípravku Epivir bez předchozí rady s lékařem, protože hrozí určité nebezpečí opětovného vzplanutí této nemoci.);

- **trpíte** značnou **nadváhou** (zejména u žen);
- máte **Vy nebo Vaše dítě problémy s ledvinami**, může být dávka přípravku Epivir změněna. **Poradte se se svým lékařem, pokud se Vás týká některý ze zdravotních problémů uvedených výše.** Je možné, že budete muset v průběhu léčby přípravkem Epivir častěji navštěvovat lékaře za účelem kontroly Vašeho zdravotního stavu a podstupovat vyšetření zahrnující krevní testy. **Viz bod 4 této příbalové informace pro více informací.**

**Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Epivir neobjeví důležité příznaky.**

U některých pacientů užívajících léčiva proti infekci virem HIV dochází k rozvoji dalších onemocnění, která mohou být závažná. Je zapotřebí, abyste byl(a) informován(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Epivir věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

**Přečtěte si informace v odstavci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.**

**Chraňte ostatní osoby před nákazou virem HIV.**

Infekce virem HIV se přenáší sexuálním kontaktem s někým, kdo je virem infikován, nebo přenosem krve, ve které je přítomen virus HIV (např. při používání společných injekčních jehel). I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo.

Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

**Další léčivé přípravky a Epivir**

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které jste v nedávné době užíval(a)** nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře či lékárníka, pokud během léčby přípravkem Epivir začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

**Spolu s přípravkem Epivir se nemají podávat:**

- léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující sorbitol a jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně;
- jiné přípravky obsahující lamivudin (užívané k léčbě **infekce HIV nebo infekce hepatitidy B**);
- emtricitabin (užívaný k **léčbě infekce HIV**);
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, což je antibiotikum;
- kladribin (užívaný k léčbě **vlasatobuněčné leukemie**).

**Informujte svého lékaře, pokud je Vám kterékoliv z výše uvedených léciv podáváno.**

**Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem o přínosech a rizicích antiretrovirové léčby přípravkem Epivir pro Vás a pro Vaše dítě.

Epivir a léky jemu podobné mohou způsobit nežádoucí účinky u nenarozených dětí. **Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Epivir**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

**Kojení**

**Ženy infikované virem HIV nesmějí kojit**, protože infekce HIV může být přenesena mateřským mlékem na dítě.



Malé množství složek přípravku Epivir může také přecházet do mateřského mléka.

Pokud již kojíte nebo uvažujete o tom, že začnete kojit:

**Poradte se neprodleně se svým lékařem.**

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Epivir ovlivňoval Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Epivir obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se Epivir užívá**

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety spolkněte a zapijte vodou. Epivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

Nejste-li schopen(a) tabletu polknout, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství jídla nebo nápoje a hned celou dávku užijte naráz.

### **Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem.**

Epivir pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Epivir musíte užívat každý den, abyste zabránil(a) zhoršování Vaší nemoci. Přesto může při léčbě přípravkem Epivir dojít k rozvoji jiných infekcí nebo ke vzniku dalších onemocnění, která s infekcí HIV souvisejí.

**Zůstaňte proto v kontaktu se svým lékařem a užívání přípravku Epivir nepřerušujte bez porady s lékařem.**

### **Kolik se přípravku Epivir užívá**

**Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg:**  
**Obvyklá denní dávka je jedna 300mg tableta jednou denně.**

Pro děti od 3 měsíců věku a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg jsou dostupné také tablety přípravku Epivir 150 mg.

Pro léčbu dětí ve věku od tří měsíců a pro léčbu pacientů, kteří nejsou schopni polykat tablety nebo kteří potřebují nižší dávku, než je obvyklá dávka, je přípravek k dispozici ve formě perorálního roztoku.

**Trpíte-li Vy nebo Vaše dítě poruchou funkce ledvin,** může být dávka lékařem upravena.

**Informujte svého lékaře,** pokud máte Vy nebo Vaše dítě poruchu funkce ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Epivir, než jste měl(a)**

Je nepravděpodobné, že by omylem/náhodně užitě větší množství přípravku Epivir způsobilo nějaké závažné problémy. Pokud jste Vy nebo Vaše dítě užil(a) příliš velkou dávku, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi, nebo se poradte na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Epivir**

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Epivir, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé nežádoucí účinky byly způsobeny přípravkem Epivir nebo jinými léky, která současně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Proto je velmi důležité, abyste o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu informoval(a) svého lékaře.**

**Kromě níže uvedených nežádoucích účinků přípravku Epivir se během kombinované léčby infekce HIV mohou též objevit i další onemocnění/obtíže.**

Je důležité, abyste si přečetl(a) informace uvedené níže v tomto bodě příbalové informace s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

#### Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u **1 z 10** léčených pacientů:

- bolest hlavy;
- pocit na zvracení (*nauzea*);
- zvracení;
- průjem;
- bolest břicha;
- únava, nedostatek energie;
- horečka;
- celkový pocit nemoci;
- bolesti svalů a nepříjemné pocity;
- bolest kloubů;
- nespavost (*insomnie*);
- kašel;
- rýma nebo podráždění nosní sliznice;
- kožní vyrážka;
- vypadávání vlasů (*alopecie*).

#### Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u **1 ze 100** léčených pacientů:

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve jsou:

- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*);
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*);
- zvýšení hladin jaterních enzymů.

#### Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u **1 z 1 000** léčených pacientů:

- závažná alergická reakce způsobující otok obličeje, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížnému polykání nebo dýchání (dušnosti);
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- rozpad svalové tkáně;
- zánět jater (*hepatitida*).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- zvýšení hladiny enzymu nazývaného amyláza.

#### Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit až u **1 z 10 000** léčených pacientů:

- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi);
- brnění nebo snížená citlivost paží, nohou, rukou nebo chodidel.

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- porucha funkce kostní dřeně, která se projevuje neschopností tvořit červené krvinky (*čistá aplázie buněk červené krevní řady*).

### **Když se u Vás objeví nežádoucí účinky**

**Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

### **Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV**

Při kombinované léčbě infekce virem HIV, při které je podáván Epivir, může během léčby dojít ke vzniku komplikací zdravotního stavu.

### **Staré infekce mohou znovu propuknout**

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (*oportunní infekce*). Pokud tyto pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré, skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může začít proti těmto infekcím bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Epivir objeví jakékoli příznaky infekce, **sdělte to okamžitě svému lékaři**. Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

### **Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi**

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;
- pokud je jejich imunitní systém již velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

### **Příznaky osteonekrózy jsou:**

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtížná pohyblivost.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **sdělte to svému lékaři**.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Epivir uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Epivir obsahuje

Léčivou látkou je lamivudinum.

Dalšími složkami tablet jsou:

*Jádro tablety:* mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (bez glutenu), magnesium-stearát.

*Potahová vrstva tablety:* hypromelosa, oxid titaničitý, černý oxid železitý (E172), makrogol, polysorbát 80.

### Jak přípravek Epivir vypadá a co obsahuje toto balení

Epivir 300 mg potahované tablety se dodávají v bílých polyethylenových lahvičkách nebo v baleních s blistry, která obsahují 30 tablet. Tablety jsou šedé potahované, mají tvar kosočtverce, na jedné straně označené kódem GXEJ7.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

#### Výrobce

GlaxoSmithKline  
Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznaň  
Polsko

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### Lietuva

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### България

ViiV Healthcare BV  
Тел. : + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

**Deutschland**  
ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
vii.v.med.info@vii.vhealthcare.com

**Eesti**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@vii.vhealthcare.com

**France**  
ViiV Healthcare SAS  
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@vii.vhealthcare.com

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**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 7741600

**Κύπρος**  
ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**  
ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**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**  
ViiV HIV Healthcare, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**  
GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.