

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini.

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg lamivudiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga 150 mg tablett sisaldab 0,378 mg naatriumi.

Iga 300 mg tablett sisaldab 0,756 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged ja teemanti kujuga poolitusjoonega tabletid, mille mõlemale küljele on pressitud „GX CJ7“.

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett

Hallid ja teemanti kujuga, mille ühele küljele on pressitud „GX EJ7“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-infektsiooni ravi kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kes on spetsialiseerunud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ravimisele.

Epivir'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Et tagada kogu annuse manustamine, tuleb tablett (tabletid) ideaaljuhul neelata ilma purustamata.

Epivir on saadaval ka suukaudse lahuseks üle 3 kuu vanustele lastele, kes kaaluvad alla 14 kg, või patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad lamivudiini suukaudselt lahuselt üle lamivudiini tablettidele või vastupidi, peavad järgima vastava ravimvormi annustamissoovitusi (vt lõik 5.2).

Teise võimalusena võib patsientide jaoks, kes ei ole võimelised tablette neelama, tableti (tabletid) purustada ja lisada väikesele kogusele pooltahkele toidule või vedelikule, mis kõik tuleb kohe sisse võtta (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg)

Soovitatav annus on 300 mg ööpäevas. Epivir'i võib manustada kas 150 mg kaks korda päevas või 300 mg üks kord päevas (vt lõik 4.4).

300 mg tablett sobib vaid üks kord päevas manustamiseks.

Lapsed (kehakaaluga alla 25 kg)

Epivir'i tablettide puhul soovitatakse kasutada kehakaalu järgi annustamist.

Lapsed kehakaaluga ≥ 20 kg kuni < 25 kg: soovitatav annus on 225 mg ööpäevas. Selle võib manustada kas 75 mg-na (pool 150 mg tabletti) hommikul ja 150 mg-na (üks terve 150 mg tablett) õhtul või 225 mg-na (poolteist 150 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga 14 kuni < 20 kg: soovitatav annus on 150 mg ööpäevas. Selle võib manustada 75 mg-na (pool 150 mg tabletti) kaks korda ööpäevas või 150 mg-na (üks terve 150 mg tablett) üks kord ööpäevas.

Lapsed alates kolme kuu vanusest: kuna 300 mg poolitusjooneta tabletiga ei ole nendel patsientidel täpne annustamine võimalik, on soovitatav kasutada Epivir 150 mg poolitusjoonega tablette ning järgida vastavaid annustamisjuhiseid.

Alla 3 kuu vanused lapsed: olemasolevad vähesed andmed ei ole piisavad spetsiifiliste annustamissoovituste esitamiseks (vt lõik 5.2).

Patsiendid, kes lähevad ravimi kaks korda ööpäevas manustamiselt üle ravimi üks kord ööpäevas manustamisele, peavad soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtma ligikaudu 12 tundi pärast viimast kaks korda ööpäevas manustatud annust ja seejärel jätkama soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtmist ligikaudu iga 24 tunni järel. Patsiendid, kes lähevad tagasi ravimi manustamisele kaks korda ööpäevas, peavad võtma soovitatud kaks korda ööpäevas manustatava annuse ligikaudu 24 tundi pärast viimast üks kord ööpäevas manustatud annust.

Patsientide erirühmad

Eakad inimesed. Spetsiifilised andmed puuduvad; siiski on selle vanuserühma ravimisel vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

Neerupuudulikkus. Keskmise raskusega ja raske neerupuudulikkuse korral on lamivudiini plasmakontsentratsioon suurenenud kliirensi aeglustumise tõttu. Seetõttu tuleb annust korrigeerida, kasutades Epivir'i suukaudset ravimvormi patsientidel, kelle kreatiini kliirens on alla 30 ml/min (vt tabelid).

Annustamissoovitused – täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg)

Kreatiini kliirens (ml/min)	Esimene annus	Säilitusannus
≥ 50	300 mg või 150 mg	300 mg 1 kord ööpäevas või 150 mg 2 korda ööpäevas
30...<50	150 mg	150 mg 1 kord ööpäevas

<30 Alla 150 mg annuste puhul soovitatakse kasutada suukaudset lahust		
15...<30	150 mg	100 mg 1 kord ööpäevas
5...<15	150 mg	50 mg 1 kord ööpäevas
<5	50 mg	25 mg 1 kord ööpäevas

Puuduvad andmed lamivudiini kasutamise kohta neerupuudulikkusega lastel. Eeldades, et lastel on kreatiini kliirensi ja lamivudiini kliirensi omavaheline seos samasugune nagu täiskasvanutel, soovitatakse neerupuudulikkusega lastel annust vähendada vastavalt kreatiini kliirensile sarnaselt täiskasvanutega. Epivir 10 mg/ml suukaudne lahus võib olla kõige sobivam ravimvorm soovitatava annuse saavutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja alla 25 kg kaaluvatel neerukahjustusega lastel.

Annustamissoovitused – vähemalt 3 kuu vanused lapsed kehakaaluga alla 25 kg

Kreatiini kliirens (ml/min)	Esimene annus	Säilitusannus
≥50	10 mg/kg või 5 mg/kg	10 mg/kg 1 kord ööpäevas või 5 mg/kg 2 korda ööpäevas
30...<50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 kord ööpäevas
15...<30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 kord ööpäevas
5...<15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 kord ööpäevas
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 kord ööpäevas

Maksapuudulikkus. Mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häired ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Nende andmete põhjal ei ole keskmise raskusega ja raske maksapuudulikkuse korral annuse korrigeerimine vajalik, kui ei kaasne neerupuudulikkust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Epivir'i ei ole soovitatav kasutada monoterapiana.

Neerukahjustus. Mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel on lamivudiini terminaalne plasma poolväärtusaeg pikenenud kliirensi aeglustumise tõttu, seepärast tuleb annust korrigeerida (vt lõik 4.2).

Kolmikravi nukleosiididega. Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise ja resistentsuse tekke suurt esinemissagedust varajases staadiumis, kui lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja abakaviiriga ning samuti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja didanosiiniga üks kord päevas manustatava raviskeemina.

Oportunistlikud infektsioonid. Ravi ajal Epivir'i või teiste retroviiruste vastaste ravimitega esineb suurenenud oht oportunistlike infektsioonide ja muude HIV-infektsiooniga seotud komplikatsioonide tekkeks. Seetõttu peavad patsiendid ravi ajal olema vastava kogemusega arsti hoolikal jälgimisel.

Pankreatiit. Harvadel juhtudel on tekkinud pankreatiit. Ei ole täit selgust, kas põhjuseks on olnud kasutatud ravim või ravitav HIV-infektsioon. Epivir-ravi tuleb siiski katkestada kohe, kui ilmnevad pankreatiidile omased kliinilised sümptomid või laboratoorsed näitajad.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast in utero kokkupuudet. Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad. Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom. Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumoniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Maksahaigus. Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV ja HBV raviks, saab lisainformatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi ravis dokumendist Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte. Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastase kombinatsioonraviga, on kõrge risk raskete ja potentsiaalselt letaalsete maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- ja C-hepatiidi viirusevastase ravi korral juhendage palun ka vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Kui ravi Epivir'iga katkestatakse B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidel, soovitatakse perioodiliselt jälgida nii maksafunktsiooni teste kui HBV replikatsiooni markereid, sest lamivudiin-ravi ärajätmine võib kutsuda esile hepatiidi ägenemise (vt Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte).

Varasema maksatalitlushäirega, sealhulgas ka kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviiruste vastase kombinatsioonravi ajal sagedamini kõrvalekaldeid maksafunktsioonides ja neid patsiente tuleks jälgida vastavalt standardsele praktikale. Kui taolistel patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise nähud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Lapsed. Lastega tehtud uuringus (vt lõik 5.1, uuring ARROW) teatati Epivir'i suukaudset lahust saanud lastel madalamast viroloogilise supressiooni määrast ja viiruse sagedasemast resistentsusest kui tabletti võtnud lastel. Alati, kui võimalik, on lastel Epivir'i eelistatav kasutada tablettina.

Osteonekroos. Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhatused.

Ravimite koostoimed. Epivir'i ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimi või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiini (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna lamivudiin metaboliseerub ja seondub plasmavalkudega vähesel määral ning eritub peaaegu täielikult neerude kaudu, on metaboolsed koostoimed ebatõenäolised.

Trimetoprimi/sulfametoksasooli (160 mg/800 mg) manustamisel suureneb lamivudiini ekspositsioon 40% trimetoprimi tõttu; sulfametoksasool koostoimeid ei põhjusta. Lamivudiini annust tuleb vähendada juhul, kui patsiendil esineb lisaks neerupuudulikkus (vt lõik 4.2). Lamivudiin ei mõjuta trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Nende ravimite koosmanustamisel on vajalik patsiendi kliiniline jälgimine. Vältida tuleb lamivudiini manustamist koos ko-trimoksasooli suurte annustega, mida kasutatakse *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks.

Võimalikke koostoimeid on oodata samaaegselt manustatavate ravimitega, mis erituvad samuti neerudega orgaanilise katioonse transportsüsteemi kaudu (nt trimetoprim). Osaliselt sel teel erituvad ravimid (nt ranitidiin, tsimetidiin) ei anna lamivudiiniga koostoimeid. Nukleosiidi analoogid (nt didanosiin) nagu ka zidovudiin ei eritu selle mehhanismi kaudu, mistõttu ei ole koostoimed lamivudiiniga tõenäolised.

Zidovudiini ja lamivudiini koosmanustamisel tekib mõõdukas (28%) lamivudiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis ei muuda aga oluliselt kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Sarnasuste tõttu ei tohi Epivir'i manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga. Peale selle ei tohi Epivir'i kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimiga (vt lõik 4.4).

Lamivudiin inhibeerib *in vitro* kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Lamivudiini metabolismis ei osale CYP3A4, mistõttu ei ole tõenäolised koostoimed selle süsteemi poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt proteaasi inhibiitoritega).

Sorbitooli lahuse (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) koosmanustamisel lamivudiini suukaudse lahuse 300 mg ühekordse üksikannusega vähenes täiskasvanutel lamivudiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{∞}) annusest sõltuvalt 14%, 32% ja 36% ning maksimaalne täheldatud kontsentratsioon C_{max} 28%, 52% ja 55%. Võimaluse korral vältige Epivir'i pikaajalist koosmanustamist ravimitega, mis sisaldavad sorbitooli või teisi osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksüliitool, mannitool, laktitool, maltitool). Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluge HIV-1 hulga sagedamat jälgimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusevastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). On tõestatud, et inimestel läbib lamivudiin platsentat.

Enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärearenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Kliinilise vajaduse korral võib Epivir'i raseduse ajal kasutada. Eeltoodud andmete põhjal ei ole väärearengute teke inimestel tõenäoline.

Kaasuva hepatiidiga patsientide puhul, kes saavad ravi lamivudiiniga ja seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon. *In vitro* ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Pärast suu kaudu manustamist eritub lamivudiin rinnapiima, kus selle kontsentratsioon on sarnane kontsentratsiooniga vereplasmas. Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed lamivudiini ohutuse kohta selle manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele. HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et lamivudiin ei avalda mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevad kõrvaltoimed on tekkinud HIV-infektsiooni ravi ajal Epivir'iga.

Järgnevalt on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: neutropeenia ja aneemia (mõnikord raskekujulised), trombotsütopeenia.

Väga harv: ainult erütrotsüütide aplaasia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, unetus.

Väga harv: perifeerne neuropaatia (või paresteesia).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Sage: köha, nasaalsümptomid.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krampid, kõhulahtisus.

Harv: pankreatiit, seerumi amülaasisalduse suurenemine.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse mööduv suurenemine.

Harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia.

Harv: angioödem.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesvalu, lihashäired.

Harv: rabdomüolüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus, halb enesetunne, palavik.

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

Lapsed

Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 HIV-infektsiooniga last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellest 669 said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täheldatud täiendavaid ohutusriske võrreldes täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste manustamine loomadega teostatud ägeda toksilisuse uuringutes ei põhjastanud organmuutusi. Ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimestel on andmeid vähe.

Surmajuhtumeid ei ole esinenud ja kõik patsiendid on paranenud. Üleannustamise spetsiifilisi sümptomeid ei teata.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja vajadusel rakendada toetavaid abinõusid. Kuna lamivudiin on dialüüsitav, võib üleannustamise korral kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda meetodit ei ole siiani uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiidi analoog, ATC-kood: J05AF05.

Toimemehhanism

Lamivudiin on nukleosiidi analoog, millel on toime inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ja hepatiit B viiruse (HBV) vastu. Lamivudiin metaboliseerub rakusiseselt aktiivseks metaboliidiks lamivudiin-5'-trifosfaadiks. Selle põhiline toimemehhanism seisneb viiruse pöördtranskriptsiooniahela katkestamises. Trifosfaat inhibeerib selektiivselt HIV-1 ja HIV-2 replikatsiooni *in vitro* ning toimib ka zidovudiini suhtes resistentsetele HIV-tüvedele. *In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusevastaste ravimite vahel (testitud ravimid: abakaviir, didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin).

Resistentsus

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekoha lähedal. See muutus tekib nii *in vitro* kui ka HIV-1-ga infitseeritud patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviiruste vastast ravi. M184V mutantidel on oluliselt vähenenud tundlikkus lamivudiini suhtes ning langenud viiruse replikatsioonivõime *in vitro*. *In vitro* uuringud näitavad, et zidovudiini suhtes resistentset viiruse tüved võivad muutuda zidovudiinile tundlikuks, kui nad samaaegselt omandavad resistentsuse lamivudiini suhtes. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole aga kindlaks tehtud.

In vitro andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusevastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusevastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

M184V RT poolt põhjustatud ristuv resistentsus piirdub retroviiruste vastaste ravimite nukleosiidi inhibiitorite rühmaga. Zidovudiini ja stavudiini retroviiruste vastane toime säilib lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu. Abakaviir säilitab oma retroviiruste vastase toime lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu, mis sisaldab ainult M184V mutatsiooni. M184V RT mutandi tundlikkus didanosiooni suhtes on alla 4 korra vähenenud; nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. *In vitro* tundlikkusteste ei ole standardiseeritud ja tulemused võivad varieeruda vastavalt metodoloogilistele teguritele.

In vitro on lamivudiini tsütotoksilisus perifeerse vere lümfotsüütide, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinide ning mitmesuguste luuüdi eelrakkude suhtes madal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud on näidanud, et lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioon vähendab HIV-1 hulka ja suurendab CD4 rakkude arvu. See omakorda vähendab oluliselt haiguse progresseerumise ja suremuse riski.

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et lamivudiin koos zidovudiiniga lükkab edasi zidovudiinile resistentsete tüvede teket isikutel, kes ei ole eelnevat retroviiruste vastast ravi saanud.

Lamivudiini on laialdaselt kasutatud retroviiruste vastase kombineeritud ravi ühe komponendina koos teiste sama rühma (nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid) või erinevate rühmade (proteaaasi inhibiitorid, mittenukleeosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid) retroviiruste vastaste ravimitega.

Kliinilistest uuringutest saadud tõestusmaterjal laste kohta, kes kasutavad lamivudiini koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (abakaviir, nevirapiin/efavirens või zidovudiin), on näidanud, et lastel täheldatud resistentsusprofiil on tuvastatud genotüübiliste asenduste ja suhtelise sageduse osas sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Kliinilistes uuringutes lamivudiini suukaudset lahust koos teiste retroviirusvastaste ravimite suukaudsete lahustega kasutanud lastel tekkis viiruse resistentsust ravimite vastu sagedamini kui tablette võtnud lastel (vt kliinilise kogemuse kirjeldus lastel (uuring ARROW) ja lõik 5.2).

Lamivudiini sisaldav kombineeritud ravi on efektiivne nii eelnevat retroviiruste vastast ravi mittesaanud patsientidel kui patsientidel, kelle viirused sisaldavad M184V mutatsioone.

HIV *in vitro* tundlikkus lamivudiini suhtes ja kliiniline vastus lamivudiini sisaldavale ravile – seost nende vahel uuritakse.

Lamivudiin annuses 100 mg üks kord ööpäevas on efektiivne kroonilise HBV infektsiooniga täiskasvanud patsientide ravis (kliiniliste uuringute andmed võib leida Zeffix'i ravimi omaduste kokkuvõttest). Ainult HIV-infektsiooni ravimisel on efektiivseks osutunud lamivudiini 300 mg ööpäevane annus (kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega).

HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel esineb kaasuv HBV-infektsioon, ei ole lamivudiini kasutamist eraldi uuritud.

Üks kord päevas manustamine (300 mg üks kord ööpäevas): kliinilises uuringus on demonstreeritud, et Epivir'i manustamine üks kord päevas on samaväärne ravimi manustamisega kaks korda päevas. Need andmed saadi eelnevat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt, kellest põhiosa moodustasid asümptomaatilised HIV-infektsiooniga patsiendid (CDC staadium A).

Lapsed. Abakaviiri ja lamivudiini üks ja kaks korda ööpäevas manustamise randomiseeritud võrdlus viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus HIV-infektsiooniga lastel. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimeid kehakaalu alusel vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusevastane ravi imikutel ja lastel, 2006) soovitatule. Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuritavat jätkama kaks korda ööpäevas manustatavat ravi või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 96 nädala jooksul. Sellest uuringust ei saadud kliinilisi andmeid alla ühe aasta vanuste laste kohta. Tulemuste kokkuvõte on toodud allolevas tabelis:

Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA alla 80 koopiat/ml alusel 48. nädalal ja 96. nädalal abakaviiri + lamivudiini manustamisel üks versus kaks korda ööpäevas uuringus ARROW (vaatlusanalüüs)

	Kaks korda ööpäevas N (%)	Üks kord ööpäevas N (%)
0-nädal (pärast ≥36 nädalat kestnud ravi)		
Plasma HIV-1 RNA	250/331 (76)	237/335 (71)

<80 k/ml		
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-4,8% (95% CI -11,5% kuni +1,9%), p=0,16	
48. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-1,6% (95% CI -8,4% kuni +5,2%), p=0,65	
96. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-2,3% (95% CI -9,3% kuni +4,7%), p=0,52	

Farmakokineetilises uuringus (PENTA 15) läksid neli viroloogilise kontrolli saavutanud alla 12 kuu vanust uuringus osalejat abakaviiri pluss lamivudiini sisaldava suukaudse lahuse manustamiselt kaks korda ööpäevas üle üks kord ööpäevas manustatavale raviskeemile. 48. nädalal oli kolmel uuritaval mittemääratav viiruse hulk ja ühel uuritaval oli HIV-RNA tase plasmas 900 koopiat/ml. Nendel uuritavatel ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

Abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustanud rühm oli samaväärne ravimit kaks korda ööpäevas manustanud rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaks määratud samaväärsuse piirväärtusele -12% nii esmase tulemusnäitaja (<80 k/ml 48. nädalal) kui teise tulemusnäitaja (<80 k/ml 96. nädalal) ning ka kõikide teiste testitud läviväärtuste (<200 k/ml, <400 k/ml, <1000 k/ml) osas, mis kõik jäid igati nimetatud samaväärsuse piirväärtuse piiridesse. Alamrühma analüüsid, mis testisid üks ja kaks korda ööpäevas manustamise heterogeensust, ei näidanud soo, vanuse või viiruse hulga märkimisväärset mõju randomiseerimise ajal. Järeldused toetasid samaväärsust vaatamata analüüsi meetodile.

Randomiseerimisel üks kord ööpäevas vs kaks korda ööpäevas manustamise rühma (nädal 0) oli tablette kasutanud patsientidel suurem viiruskoormuse supresseerimise määr kui mis tahes lahust mis tahes ajal saanud lastel. Neid erinevusi täheldati erinevates uuritud vanuserühmades. Tablettide ja lahuste vahelise supressioonimäära erinevus püsis üks kord ööpäevas manustamise rühmas kuni 96. nädalani.

Plasma HIV-1 RNA < 80 koopiat/ml sisaldusega ARROW uuringu uuritavate osakaal randomiseerimise ajal abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas vs kaks korda ööpäevas manustamise rühmas: alarühmade analüüs ravimvormi järgi

	Kaks korda ööpäevas; plasma HIV-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)	Üks kord ööpäevas; plasma HIV-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)
Nädal 0 (36-nädalase ravi järel)		
Mis tahes lahus mis tahes ajal	14/26 (54)	15/30 (50)
Mis tahes tabletipõhine skeem läbivalt kogu uuringu jooksul	236/305 (77)	222/305 (73)
Nädal 96		
Mis tahes lahus mis tahes ajal	13/26 (50)	17/30 (57)
Mis tahes tabletipõhine skeem läbivalt kogu uuringu jooksul	221/300 (74)	213/301 (71)

Proovidega, mille plasma HIV-1 RNA oli > 1000 koopiat/ml, tehti genotüübilise resistentsuse analüüsid. Resistentsuse juhte tuvastati sagedamini patsientide hulgas, kes olid saanud lamivudiini lahust koos teiste retroviirusvastaste ravimite lahustega, võrreldes sama annust tablette saanud patsientidega. See ühtib nendel patsientidel täheldatud viirusvastase supressiooni madalama määraga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ning suukaudsel manustamisel on biosaadavus täiskasvanutel 80...85%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub keskmiselt 1 tunni jooksul (t_{max}). Tervetel vabatahtlikel tehtud uuringu andmete põhjal oli raviannuse 150 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel lamivudiini keskmine (CV) püsiva staadiumi C_{max} ja C_{min} plasmas vastavalt 1,2 µg/ml (24%) ja 0,09 µg/ml (27%). Keskmine (CV) AUC 12-tunnise annustamisintervalli korral on 4,7 µg.h/ml (18%). Raviannuses 300 mg üks kord ööpäevas on keskmine (CV) püsiva staadiumi C_{max} , C_{min} ja 24 h AUC vastavalt 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) ja 8,9 µg.h/ml (21%).

150 mg tablett on AUC_{∞} , C_{max} ja t_{max} osas bioekvivalentne ja proportsionaalne 300 mg tabletiga. Epivir'i tabletid on bioekvivalentsed Epivir'i suukaudse lahusega AUC_{∞} ja C_{max} väärtuste suhtes täiskasvanutel. Täiskasvanute ja laste vahel on täheldatud imendumise erinevusi (vt Patsientide erirühmad).

Koos toiduga manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon hiljem ja on kuni 47% väiksem. Arvestades kontsentratsioonikõvera alust piirkonda (AUC), biosaadavus ei muutu.

Purustatud tablettide manustamine koos väikese koguse pooltahke toidu või vedelikuga ei tohiks mõjutada farmatseutilist kvaliteeti ega muuta seeläbi kliinilist toimet. See järeldus põhineb farmakokineetilistel omadustel ja füüsikalise-keemilistel omadustel vees eeldusel, et patsient purustab ja segab 100% tablettist ning neelab selle otsekohe.

Zidovudiiniga koosmanustamisel suureneb zidovudiini plasmakontsentratsioon 13% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon 28%. Seda ei loeta oluliseks patsiendi ohutuse seisukohast ning seetõttu ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Jaotumine

Veenisiselt manustatud lamivudiini uuringud on näidanud, et keskmine jaotusruumala on 1,3 l/kg. Lamivudiini poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/t/kg ning see toimub peamiselt neerude kaudu (>70%) orgaanilise katioonse transportsüsteemi vahendusel.

Lamivudiinil on terapeutilises annusevahemikus lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus põhilise plasmavalgu albumiiniga (<16%...36% *in vitro* uuringutes).

Piiratud andmed näitavad, et lamivudiin tungib kesknärvisüsteemi ja jõuab tserebrospinaalvedelikku. Tserebrospinaalvedeliku ja plasma lamivudiini kontsentratsiooni keskmine suhe 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 0,12. Tõeline penetratsiooni ulatus või seos kliinilise toimega ei ole teada.

Biotransformatsioon

Aktiivsel metaboliidil intratsellulaarsel lamivudiin trifosfaadil on rakus pikk terminaalne poolväärtusaeg (16...19 tundi) võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga (5...7 tundi). 60 tervel täiskasvanud vabatahtlikul oli Epivir 300 mg üks kord ööpäevas püsikontsentratsiooni faasis farmakokineetiliselt ekvivalentne Epivir 150 mg 2 korda ööpäevas intratsellulaarse trifosfaadi AUC_{24} ja C_{max} osas.

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga. Kuna maksametabolismi osa on väike (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, ei ole tõenäoline, et esineksid koostoimed teiste ravimitega.

Eritumine

Uuringud neerupuudulikkusega patsientidel on näidanud, et neerufunktsiooni häirete korral on lamivudiini eritumine häiritud. Soovitatav annustamisskeem patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 50 ml/min on toodud annustamise osas (vt lõik 4.2).

Ko-trimoksaasooli koostisse kuuluva trimetoprimiga koosmanustamisel suureneb lamivudiini plasmakontsentratsioon 40%. Lamivudiini annust tuleb nende kahe ravimi koosmanustamisel vähendada juhul, kui patsiendil esineb lisaks neerupuudulikkus (vt lõik 4.5 ja 4.2). Ko-trimoksaasooli ja lamivudiini kooskasutamist neerupuudulikkusega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida.

Patsientide erirühmad

Lapsed. Alla 12-aastastel lastel on lamivudiini absoluutne biosaadavus vähenenud (ligikaudu 58...66%). Kui lastel manustati tablette koos teiste retroviirustevastaste tablettidega, täheldati suuremaid plasma lamivudiini AUC_{∞} ja C_{max} väärtusi kui suukaudse lahuse kasutamisel koos teiste retroviirusvastaste ravimite suukaudse lahustega. Lapsed, kes saavad lamivudiini suukaudset lahust vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas lamivudiini ekspositsiooni väärtused, mis jäävad täiskasvanutel täheldatud väärtuste vahemikku. Lapsed, kes saavad lamivudiini suukaudseid tablette vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas kõrgemad lamivudiini ekspositsiooni väärtused kui suukaudset lahust saavad lapsed, sest tableti ravimvormiga manustatakse suuremaid mg/kg annuseid ja tableti ravimvormil on suurem biosaadavus (vt lõik 4.2). Laste farmakokineetilised uuringud nii suukaudse lahuse kui tablettidega on näidanud, et üks kord ööpäevas manustamisel saavutatakse samaväärsed AUC_{0-24} väärtused kui kaks korda ööpäevas manustamisel sama ööpäevase koguannuse kasutamisel.

Ravimi farmakokineetika kohta alla 3 kuu vanustel lastel on andmed vähesed. Ühe nädala vanustel vastsündinutel oli lamivudiini suukaudne kliirens vähenenud, tõenäoliselt ebaküpse neerufunktsiooni ja muutuva imendumise tõttu. Seetõttu on sobiv annus vastsündinutele 4 mg/kg ööpäevas. Glomerulaarfiltratsiooni näitajad lubavad arvata, et täiskasvanute ja lastega sarnase plasmakontsentratsiooni saavutamiseks võiks sobiv annus 6-nädalastele ja vanematele lastele olla 8 mg/kg ööpäevas.

Farmakokineetilised andmed saadi kolmest farmakokineetilisest uuringust (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK alamuring), kuhu kaasati alla 12-aastased lapsed. Andmed on toodud allolevas tabelis.

Lamivudiini püsiseisundi plasma AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) väärtuste kokkuvõte ning üks ja kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise statistilised võrdlused uuringute lõikes

Uuring	Vanuserühm	Geomeetriline keskmine lamivudiini 8 mg/kg üks kord ööpäevas manustamisel (95% CI)	Geomeetriline keskmine lamivudiini 4 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel (95% CI)	Üks kord <i>versus</i> kaks korda ööpäevas manustamise võrdlus GLS keskmine suhe (90% CI)
ARROW PK alamuuring Osa 1	3...12 aastat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2...12 aastat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3...36 kuud (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Uuringus PENTA 15 olid lamivudiini geomeetrilised keskmised plasma AUC(0-24) väärtused (95% CI) neljal alla 12 kuu vanusel uuritaval, kes läksid ravimi manustamiselt kaks korda ööpäevas üle ravimi manustamisele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1), 10,31 (6,26, 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ravimi manustamisel üks kord ööpäevas ja 9,24 (4,66, 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas.

Rasedus. Pärast suukaudset manustamist raseduse lõpus oli lamivudiini farmakokineetika samasugune nagu mitterasedatel naistel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadega teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjustanud tõsisemaid organmuutusi. Suurima annuse kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja neerufunktsiooni näitajatele koos maksa kaalu vähenemisega. Kliiniliselt olulisteks toimeteks olid erütrotsüütide hulga vähenemine ja neutropeenid.

Uuringutes bakteritega mutatsioone tekitavat toimet ei leitud, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid umbes 40...50 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Kuna *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, ei tohiks lamivudiin kujutada genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Transplatsentaarse genotoksilisuse uuringus ahvidel võrreldi zidovudiini monoterapiat zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooniga ekspositsioonides, mis vastasid inimesel kasutatavatele. Uuring näitas, et loodetel, kes olid *in utero* eksponeeritud kombinatsioonile, toimus nukleosiidi analoog-DNA inkorporeerumine mitmetes looteorganites suuremal määral ja neil esines rohkem telomeeri lühenemist kui neil, kes olid eksponeeritud ainult zidovudiinile. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Pikaajalistes uuringutes rottide ja hiirtega lamivudiini kartsinogeenset toimet ei leitud.

Rottidega teostatud fertiilsuuringust ilmnes, et lamivudiinil puudus mõju isas- või emasloomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos (E460),
Naatriumtärklisglükollaad
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464),
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Polüsorbaat 80

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos (E460),
Naatriumtärklisglükollaad,
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464),
Titaandioksiid (E171),
Raudoksiid (E172),
Makrogool,
Polüsorbaat 80.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid: 5 aastat

PVC/alumiinium blisterpakendid: 2 aastat

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid: 3 aastat

PVC/alumiinium blisterpakendid: 2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid, mis on suletud lastekindla korgiga, või PVC/alumiinium blisterpakendid, mõlemad sisaldavad 60 tabletti.

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid, mis on suletud lastekindla korgiga, või PVC/alumiinium blisterpakendid, mõlemad sisaldavad 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/96/015/001 (pudel)
EU/1/96/015/004 (blisterpakend)

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/96/015/003 (pudel)
EU/1/96/015/005 (blisterpakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Epivir, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. august 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. juuli 2006

Epivir, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. juuli 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir, 10 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 10 mg lamivudiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga 15 ml annus sisaldab 3 g sahharoosi (20% mass/maht).

Metüülparahüdroksübensoaat

Propüülparahüdroksübensoaat

Iga 15 ml annus sisaldab 300 mg propüleenglükooli.

Iga 15 ml annus sisaldab 44,1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Läbipaistev, värvitu või kahvatukollast värvi lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ravi kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Epivir'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Epivir on saadaval ka tablettidena patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 14 kg (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad lamivudiini tablettidelt üle lamivudiini suukaudsele lahusele või vastupidi, peavad järgima vastava ravimvormi annustamissoovitusi (vt lõik 5.2).

Patsientide jaoks, kes ei suuda tablette neelata, võib tableti(d) purustada ja lisada väikesele kogusele vedelikule või pooltahkele toidule, mis tuleb kohe täielikult ära tarvitada (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg)

Soovitav annus on 300 mg ööpäevas. Epivir'i võib manustada kas 150 mg (15 ml) kaks korda ööpäevas või 300 mg (30 ml) üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed (kehakaaluga alla 25 kg)

Lapsed alates ühe aasta vanusest. Soovitav annus on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kaks korda ööpäevas või 1 ml/kg (10 mg/kg) üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kolme kuu kuni ühe aasta vanused lapsed. Soovitatav annus on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kaks korda ööpäevas. Kui ravimi manustamine kaks korda ööpäevas ei ole võimalik, võib kaaluda üks kord ööpäevas manustamist (10 mg/kg ööpäevas). Tuleb arvestada sellega, et antud vanuserühmas on ravimi üks kord ööpäevas manustamise kohta saadud väga piiratud hulgal andmeid (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Alla 3-kuused lapsed. Olemasolevad vähesed andmed ei ole piisavad spetsiifiliste annustamissoovituste esitamiseks (vt lõik 5.2).

Patsiendid, kes lähevad ravimi kaks korda ööpäevas manustamiselt üle ravimi üks kord ööpäevas manustamisele, peavad soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtma ligikaudu 12 tundi pärast viimast kaks korda ööpäevas manustatud annust ja seejärel jätkama soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtmist ligikaudu iga 24 tunni järel. Patsiendid, kes lähevad tagasi ravimi manustamisele kaks korda ööpäevas, peavad võtma soovitatud kaks korda ööpäevas manustatava annuse ligikaudu 24 tundi pärast viimast üks kord ööpäevas manustatud annust.

Patsientide erirühmad

Eakad inimesed. Spetsiifilised andmed puuduvad; siiski on selle vanuserühma ravimisel vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

Neerupuudulikkus. Keskmise raskusega ja raske neerupuudulikkuse korral on lamivudiini plasmakontsentratsioon suurenenud kliirensi aeglustumise tõttu. Seepärast tuleb annust korrigeerida (vt tabelid).

Annustamissoovitused – täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg)

Kreatiiniini kliirens (ml/min)	Esimene annus	Säilitusannus
≥50	300 mg (30 ml) või 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) 1 kord ööpäevas või 150 mg (15 ml) 2 korda ööpäevas
30...<50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) 1 kord ööpäevas
15...<30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) 1 kord ööpäevas
5...<15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) 1 kord ööpäevas
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) 1 kord ööpäevas

Puuduvad andmed lamivudiini kasutamise kohta neerupuudulikkusega lastel. Eeldades, et lastel on kreatiiniini kliirensi ja lamivudiini kliirensi omavaheline seos samasugune nagu täiskasvanutel, soovitatakse neerupuudulikkusega lastel annust vähendada vastavalt kreatiiniini kliirensile sarnaselt täiskasvanutega. Epivir 10 mg/ml suukaudne lahus võib olla kõige sobivam ravimvorm soovitatava annuse saavutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja alla 25 kg kaaluvatel neerukahjustusega lastel.

Annustamissoovitused – lapsed vanuses vähemalt 3 kuud ja kehakaaluga alla 25 kg

Kreatiiniini kliirens (ml/min)	Esimene annus	Säilitusannus
≥50	10 mg/kg või 5 mg/kg	10 mg/kg 1 kord ööpäevas või 5 mg/kg 2 korda ööpäevas
30...<50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 kord ööpäevas
15...<30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 kord ööpäevas
5...<15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 kord ööpäevas

<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 kord ööpäevas
----	-----------	---------------------------

Maksapuudulikkus. Mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häired ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat. Nende andmete põhjal ei ole keskmise raskusega ja raske maksapuudulikkuse korral annuse korrigeerimine vajalik, kui ei kaasne neerupuudulikkust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Epivir'i ei ole soovitatav kasutada monoteeraapiana.

Neerukahjustus. Mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel on lamivudiini terminaalne plasma poolväärtusaeg pikenenud kliirensi aeglustumise tõttu, seepärast tuleb annust korrigeerida (vt lõik 4.2).

Kolmikravi nukleosiididega. Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise ja resistentsuse tekke suurt esinemissagedust varajases staadiumis, kui lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja abakaviiriga ning samuti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja didanosiiniga üks kord päevas manustatava raviskeemina.

Oportunistlikud infektsioonid. Ravi ajal Epivir'i või teiste retroviiruste vastaste ravimitega esineb suurenenud oht oportunistlike infektsioonide ja muude HIV-infektsiooniga seotud komplikatsioonide tekkeks. Seetõttu peavad patsiendid ravi ajal olema vastava kogemusega arsti hoolikal jälgimisel.

Pankreatiit. Harvadel juhtudel on tekkinud pankreatiit. Ei ole täit selgust, kas põhjuseks on olnud kasutatud ravim või ravitav HIV-infektsioon. Epivir-ravi tuleb siiski katkestada kohe, kui ilmnevad pankreatiidile omased kliinilised sümptomid või laboratoorsed näitajad.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast in utero kokkupuudet. Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosiooni ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklike soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad. Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom. Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumoniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Maksahaigus. Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV ja HBV raviks, saab lisainformatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi ravis dokumendist Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte. Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastase kombinatsioonraviga, on kõrge risk raskete ja potentsiaalselt letaalsete maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- ja C-hepatiidi viirusevastase ravi korral juhinduge palun ka vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Kui ravi Epivir'iga katkestatakse B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidel, soovitatakse perioodiliselt jälgida nii maksafunktsiooni teste kui HBV replikatsiooni markereid, sest lamivudiin-ravi ärajätmine võib kutsuda esile hepatiidi ägenemise (vt Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte).

Varasema maksatalitlushäirega, sealhulgas ka kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviiruste vastase kombinatsioonravi ajal sagedamini kõrvalekaldeid maksafunktsioonides ja neid patsiente tuleks jälgida vastavalt standardsele praktikale. Kui taolistel patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise nähud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Abiained. Diabeetikuid tuleb teavitada sellest, et üks annus (150 mg = 15 ml) sisaldab 3 g sahharoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev kaasasündinud fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus.

Epivir sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja propüülparahüdroksübensoaati. Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi).

Lapsed. Lastega tehtud uuringus (vt lõik 5.1, uuring ARROW) teatati Epivir'i suukaudset lahust saanud lastel madalamast viroloogilise supressiooni määrast ja viiruse sagedasemast resistentsusest kui tabletti võtnud lastel.

Laste puhul tuleb võimaluse korral alati eelistada tabletravi. Epivir'i suukaudset lahust manustatuna samaaegselt sorbitooli sisaldavate ravimitega tuleb kasutada ainult siis, kui ravi tablettidega ei ole võimalik ning ravist saadav kasu on suurem, kui võimaliku nõrgema viroloogilise supressiooniga seotud risk. Kui Epivir'i kasutatakse koos pikaajaliselt manustatavate sorbitooli sisaldavate ravimitega (nt Ziagen'i suukaudne lahus), kaaluge HIV-1 hulga sagedamat kontrollimist. Samasugust efekti võib oodata ka koosmanustamisel teiste ravimitega, mis sisaldavad osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) (vt lõik 4.5), kuigi neid koostoimeid ei ole uuritud.

Osteonekroos. Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõrvalekalded.

Ravimite koostoimed. Epivir'i ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimi või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiini (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna lamivudiin metaboliseerub ja seondub plasmavalkudega vähesel määral ning eritub peaaegu täielikult neerude kaudu, on metaboolsed koostoimed ebatõenäolised.

Trimetoprimi/sulfametoksasooli (160 mg/800 mg) manustamisel suureneb lamivudiini ekspositsioon 40% trimetoprimi tõttu; sulfametoksasool koostoimeid ei põhjusta. Lamivudiini annust tuleb vähendada juhul, kui patsiendil esineb lisaks neerupuudulikkus (vt lõik 4.2). Lamivudiin ei mõjuta trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Nende ravimite koosmanustamisel on vajalik patsiendi kliiniline jälgimine. Vältida tuleb lamivudiini manustamist koos ko-trimoksasooli suurte annustega, mida kasutatakse *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks.

Võimalikke koostoimeid on oodata samaaegselt manustatavate ravimitega, mis erituvad samuti neerudega orgaanilise katioonse transportsüsteemi kaudu (nt trimetoprim). Osaliselt sel teel erituvad ravimid (nt ranitidiin, tsimetidiin) ei anna lamivudiiniga koostoimeid. Nukleosiidi analoogid (nt didanosiin) nagu ka zidovudiin ei eritu selle mehhanismi kaudu, mistõttu ei ole koostoimed lamivudiiniga tõenäolised.

Zidovudiini ja lamivudiini koosmanustamisel tekib mõõdukas (28%) lamivudiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis ei muuda aga oluliselt kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Sarnasuste tõttu ei tohi Epivir'i manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga. Peale selle ei tohi Epivir'i kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimiga (vt lõik 4.4).

Lamivudiin inhibeerib *in vitro* kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Lamivudiini metabolismis ei osale CYP3A4, mistõttu ei ole tõenäolised koostoimed selle süsteemi poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt proteaasi inhibiitoritega). Sorbitooli lahuse (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) koosmanustamisel lamivudiini suukaudse lahuse 300 mg ühekordse üksikannusega vähenes täiskasvanutel lamivudiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{∞}) annusest sõltuvalt 14%, 32% ja 36% ning maksimaalne täheldatud kontsentratsioon C_{max} 28%, 52% ja 55%. Võimaluse korral vältige Epivir'i pikaajalist koosmanustamist ravimitega, mis sisaldavad sorbitooli või teisi osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksüliitool, mannitool, laktitool, maltitool). Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluge HIV-1 hulga sagedamat jälgimist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusevastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). On tõestatud, et inimestel läbib lamivudiin platsentat.

Enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda

andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Kliinilise vajaduse korral võib Epivir'i raseduse ajal kasutada. Eeltoodud andmete põhjal ei ole väärarengute teke inimestel tõenäoline.

Kaasuva hepatiidiga patsientide puhul, kes saavad ravi lamivudiiniga ja seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon. *In vitro* ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Pärast suu kaudu manustamist eritub lamivudiin rinnapiima, kus selle kontsentratsioon on sarnane kontsentratsiooniga vereplasmas. Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed lamivudiini ohutuse kohta selle manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele. HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et lamivudiin ei avalda mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevad kõrvaltoimed on tekkinud HIV-infektsiooni ravi ajal Epivir'iga.

Järgnevalt on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/10$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: neutropeenia ja aneemia (mõnikord raskekujulised), trombotsütopeenia.

Väga harv: ainult erütrotsüütide aplaasia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, unetus.

Väga harv: perifeerne neuropaatia (või paresteesia).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha, nasaalsümptomid.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krampid, kõhulahtisus.

Harv: pankreatiit, seerumi amülaasisalduse suurenemine.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse mööduv suurenemine.

Harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia.

Harv: angioödeem.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesvalu, lihashäired.

Harv: rabdomüolüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus, halb enesetunne, palavik.

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

Lapsed

Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 HIV-infektsiooniga last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellest 669 said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täheldatud täiendavaid ohutusriske võrreldes täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste manustamine loomadega teostatud ägeda toksilisuse uuringutes ei põhjustanud organmuutusi. Ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimestel on andmeid vähe. Surmajuhtumeid ei ole esinenud ja kõik patsiendid on paranenud. Üleannustamise spetsiifilisi sümptomeid ei teata.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja vajadusel rakendada toetavaid abinõusid. Kuna lamivudiin on dialüüsitav, võib üleannustamise korral kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda meetodit ei ole siiani uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiidi analoog, ATC-kood: J05AF05.

Toimemehhanism

Lamivudiin on nukleosiidi analoog, millel on toime inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ja hepatiit B viiruse (HBV) vastu. Lamivudiin metaboliseerub rakusiseselt aktiivseks metaboliidiks lamivudiin-5'-trifosfaadiks. Selle põhiline toimemehhanism seisneb viiruse pöördtranskriptsiooniahela katkestamises. Trifosfaat inhibeerib selektiivselt HIV-1 ja HIV-2 replikatsiooni *in vitro* ning toimib ka zidovudiini suhtes resistentsetele HIV-tüvedele. *In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusevastaste ravimite vahel (testitud ravimid: abakaviir, didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin).

Resistentsus

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekoha lähedal. See muutus tekib nii *in vitro* kui ka HIV-1-ga infitseeritud patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviiruste vastast ravi. M184V mutantidel on oluliselt vähenenud tundlikkus lamivudiini suhtes ning langenud viiruse replikatsioonivõime *in vitro*. *In vitro* uuringud näitavad, et zidovudiini suhtes resistentsed viiruse tüved võivad muutuda zidovudiinile tundlikuks, kui nad samaaegselt omandavad resistentsuse lamivudiini suhtes. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole aga kindlaks tehtud.

In vitro andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusevastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusevastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

M184V RT poolt põhjustatud ristuv resistentsus piirdub retroviiruste vastaste ravimite nukleosiidi inhibiitorite rühmaga. Zidovudiini ja stavudiini retroviiruste vastane toime säilib lamivudiinile resistentsel HIV-1 vastu. Abakaviir säilitab oma retroviiruste vastase toime lamivudiinile resistentsel HIV-1 vastu, mis sisaldab ainult M184V mutatsiooni. M184V RT mutandi tundlikkus didanosiooni suhtes on alla 4 korra vähenenud; nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. *In vitro* tundlikkusteste ei ole standardiseeritud ja tulemused võivad varieeruda vastavalt metodoloogilistele teguritele.

In vitro on lamivudiini tsütotoksilisus perifeerse vere lümfotsüütide, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinide ning mitmesuguste luuüdi eelrakkude suhtes madal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud on näidanud, et lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioon vähendab HIV-1 hulka ja suurendab CD4 rakkude arvu. See omakorda vähendab oluliselt haiguse progresseerumise ja suremuse riski.

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et lamivudiin koos zidovudiiniga lükkab edasi zidovudiinile resistentsete tüvede teket isikutel, kes ei ole eelnevat retroviiruste vastast ravi saanud.

Lamivudiini on laialdaselt kasutatud retroviiruste vastase kombineeritud ravi ühe komponendina koos teiste sama rühma (nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid) või erinevate rühmade (proteasi inhibiitorid, mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid) retroviiruste vastaste ravimitega.

Kliinilistest uuringutest saadud tõestusmaterjal laste kohta, kes kasutavad lamivudiini koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (abakaviir, nevirapiin/efavirens või zidovudiin), on näidanud, et lastel täheldatud resistentsusprofiil on tuvastatud genotüübiliste asenduste ja suhtelise sageduse osas sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Kliinilistes uuringutes lamivudiini suukaudset lahust koos teiste retroviirusvastaste ravimite suukaudsete lahustega kasutanud lastel tekkis viiruse resistentsust ravimite vastu sagedamini kui tablette võtnud lastel (vt kliinilise kogemuse kirjeldus lastel (uuring ARROW) ja lõik 5.2).

Lamivudiini sisaldav kombineeritud ravi on efektiivne nii eelnevat retroviiruste vastast ravi mittesaanud patsientidel kui patsientidel, kelle viirused sisaldavad M184V mutatsioone.

HIV *in vitro* tundlikkus lamivudiini suhtes ja kliiniline vastus lamivudiini sisaldavale ravile – seost nende vahel uuritakse.

Lamivudiin annuses 100 mg üks kord ööpäevas on efektiivne kroonilise HBV infektsiooniga täiskasvanud patsientide ravis (kliiniliste uuringute andmed võib leida Zeffix'i ravimi omaduste kokkuvõttest). Ainult HIV-infektsiooni ravimisel on efektiivseks osutunud lamivudiini 300 mg ööpäevane annus (kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega).

HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel esineb kaasuv HBV-infektsioon, ei ole lamivudiini kasutamist eraldi uuritud.

Üks kord päevas manustamine (300 mg üks kord ööpäevas): kliinilises uuringus on demonstreeritud, et Epivir'i manustamine üks kord päevas on samaväärne ravimi manustamisega kaks korda päevas. Need andmed saadi eelnevat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt, kellest põhiosa moodustasid asümptomaatilised HIV-infektsiooniga patsiendid (CDC staadium A).

Lapsed. Abakaviiri ja lamivudiini üks ja kaks korda ööpäevas manustamise randomiseeritud võrdlus viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus HIV-infektsiooniga lastel. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimeid kehakaalu alusel vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusevastane ravi imikutel ja lastel, 2006) soovitatule. Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuritavat jätkama kaks korda ööpäevas manustatavat ravi või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 96 nädala jooksul. Sellest uuringust ei saadud kliinilisi andmeid alla ühe aasta vanuste laste kohta. Tulemuste kokkuvõtte on toodud allolevas tabelis.

Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA alla 80 koopiat/ml alusel 48. nädalal ja 96. nädalal abakaviiri + lamivudiini manustamisel üks versus kaks korda ööpäevas uuringus ARROW (vaatlusanalüüs)

	Kaks korda ööpäevas N (%)	Üks kord ööpäevas N (%)
0-nädal (pärast ≥36 nädalat kestnud ravi)		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-4,8% (95% CI -11,5% kuni +1,9%), p=0,16	
48. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks)	-1,6% (95% CI -8,4% kuni +5,2%), p=0,65	

korda ööpäevas)		
96. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-2,3% (95% CI -9,3% kuni +4,7%), p=0,52	

Farmakokineetilises uuringus (PENTA 15) läksid neli viroloogilise kontrolli saavutanud alla 12 kuu vanust uuringus osalejat abakaviiri pluss lamivudiini sisaldava suukaudse lahuse manustamiselt kaks korda ööpäevas üle üks kord ööpäevas manustatavale raviskeemile. 48. nädalal oli kolmel uuritaval mittemääratav viiruse hulk ja ühel uuritaval oli HIV-RNA tase plasmas 900 koopiat/ml. Nendel uuritavatel ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

Abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustanud rühm oli samaväärne ravimit kaks korda ööpäevas manustanud rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaks määratud samaväärsuse piirväärtusele -12% nii esmase tulemusnäitaja (<80 k/ml 48. nädalal) kui teise tulemusnäitaja (<80 k/ml 96. nädalal) ning ka kõikide teiste testitud läviväärtuste (<200 k/ml, <400 k/ml, <1000 k/ml) osas, mis kõik jäid igati nimetatud samaväärsuse piirväärtuse piiridesse. Alamrühma analüüsid, mis testisid üks ja kaks korda ööpäevas manustamise heterogeensust, ei näidanud soo, vanuse või viiruse hulga märkimisväärset mõju randomiseerimise ajal. Järeldused toetasid samaväärsust vaatamata analüüsi meetodile.

Randomiseerimisel üks kord ööpäevas vs kaks korda ööpäevas manustamise rühma (nädal 0), oli tablette kasutanud patsientidel suurem viiruskoormuse supresseerimise määr kui mis tahes lahust mis tahes ajal saanud lastel. Neid erinevusi täheldati erinevates uuritud vanuserühmades. Tablettide ja lahuste vahelise supressioonimäära erinevus püsis üks kord ööpäevas manustamise rühmas kuni 96. nädalani.

Plasma HIV-1 RNA < 80 koopiat/ml sisaldusega ARROW uuringu uuritavate osakaal randomiseerimise ajal abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas vs kaks korda ööpäevas manustamise rühmas: alarühmade analüüs ravimvormi järgi

	Kaks korda ööpäevas; plasma HIV-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)	Üks kord ööpäevas; plasma HIV-1 RNA < 80 k/ml: n/N (%)
Nädal 0 (36-nädalase ravi järel)		
Mis tahes lahus mis tahes ajal	14/26 (54)	15/30 (50)
Mis tahes tabletipõhine skeem läbivalt kogu uuringu jooksul	236/305 (77)	222/305 (73)
Nädal 96		
Mis tahes lahus mis tahes ajal	13/26 (50)	17/30 (57)
Mis tahes tabletipõhine skeem läbivalt kogu uuringu jooksul	221/300 (74)	213/301 (71)

Proovidega, mille plasma HIV-1 RNA oli > 1000 koopiat/ml, tehti genotüübilise resistentsuse analüüsid. Resistentsuse juhte tuvastati sagedamini patsientide hulgas, kes olid saanud lamivudiini lahust koos teiste retroviirustevastaste ravimite lahustega, võrreldes sama annust tablette saanud patsientidega. See ühtib nendel patsientidel täheldatud viirusevastase supressiooni madalama määraga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ning suukaudsel manustamisel on biosaadavus täiskasvanutel 80...85%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub keskmiselt 1 tunni jooksul (t_{max}). Tervetel vabatahtlikel tehtud uuringu andmete põhjal oli raviannuse 150 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel lamivudiini keskmine (CV) püsiva staadiumi C_{max} ja C_{min} plasmast vastavalt 1,2 µg/ml (24%) ja 0,09 µg/ml (27%). Keskmine (CV) AUC 12-tunnise annustamisintervalli korral on 4,7 µg.h/ml (18%). Raviannuses 300 mg üks kord ööpäevas on keskmine (CV) püsiva staadiumi C_{max} , C_{min} ja 24 h AUC vastavalt 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) ja 8,9 µg.h/ml (21%).

Koos toiduga manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon hiljem ja on kuni 47% väiksem. Arvestades kontsentratsioonikõvera alust piirkonda (AUC), biosaadavus ei muutu.

Purustatud tablettide manustamisel koos väikese koguse vedelikuga või pooltahke toiduga ei ole oodata mõju ravimi farmatseutilistele omadustele ning seega ei ole oodata ka mõju kliinilisele toimele. See järeldus põhineb füsiokeemilistel ja farmakokineetilistel andmetel, eeldades, et patsient purustab ja kasutab kogu tableti ja võtab selle kohe sisse.

Zidovudiiniga koosmanustamisel suureneb zidovudiini plasmakontsentratsioon 13% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon 28%. Seda ei loeta oluliseks patsiendi ohutuse seisukohast ning seetõttu ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Jaotumine

Veenisiselt manustatud lamivudiini uuringud on näidanud, et keskmine jaotusruumala on 1,3 l/kg. Lamivudiini poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/t/kg ning see toimub peamiselt neerude kaudu (>70%) orgaanilise katioonse transportsüsteemi vahendusel.

Lamivudiinil on terapeutilises annusevahemikus lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus põhilise plasmavalgu albumiiniga (<16%...36% *in vitro* uuringutes).

Piiratud andmed näitavad, et lamivudiin tungib kesknärvisüsteemi ja jõuab tserebrospinaalvedelikku. Tserebrospinaalvedeliku ja plasma lamivudiini kontsentratsiooni keskmine suhe 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 0,12. Tõeline penetratsiooni ulatus või seos kliinilise toimega ei ole teada.

Biotransformatsioon

Aktiivsel metaboliidil intratsellulaarsel lamivudiintrifosfaadil on rakus pikk terminaalne poolväärtusaeg (16...19 tundi) võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga (5...7 tundi). 60 tervel täiskasvanud vabatahtlikul oli Epivir 300 mg üks kord ööpäevas püsikontsentratsiooni faasis farmakokineetiliselt ekvivalentne Epivir 150 mg 2 korda ööpäevas intratsellulaarse trifosfaadi AUC₂₄ ja C_{max} osas.

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatu kujul uriiniga. Kuna maksametabolismi osa on väike (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, ei ole tõenäoline, et esineksid koostoimed teiste ravimitega.

Eritumine

Uuringud neerupuudulikkusega patsientidel on näidanud, et neerufunktsiooni häirete korral on lamivudiini eritumine häiritud. Soovitatav annustamis skeem patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 50 ml/min on toodud annustamise osas (vt lõik 4.2).

Ko-trimoksaasooli koostisse kuuluva trimetoprimiga koosmanustamisel suureneb lamivudiini plasmakontsentratsioon 40%. Lamivudiini annust tuleb nende kahe ravimi koosmanustamisel vähendada juhul, kui patsiendil esineb lisaks neerupuudulikkus (vt lõik 4.5 ja 4.2). Ko-trimoksaasooli ja lamivudiini kooskasutamist neerupuudulikkusega patsientidel tuleb hoolikalt jälgida.

Patsientide erirühmad

Lapsed. Alla 12-aastastel lastel on lamivudiini absoluutne biosaadavus vähenenud (ligikaudu 58...66%). Kui lastel manustati tablette koos teiste retroviirusvastaste tablettidega, täheldati suuremaid plasma lamivudiini AUC_∞ ja C_{max} väärtusi kui suukaudse lahuse kasutamisel koos teiste retroviirusvastaste ravimite suukaudse lahustega. Lapsed, kes saavad lamivudiini suukaudset lahust vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas lamivudiini ekspositsiooni väärtused, mis jäävad täiskasvanutel täheldatud väärtuste vahemikku. Lapsed, kes saavad lamivudiini suukaudseid tablette vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas kõrgemad lamivudiini ekspositsiooni väärtused kui suukaudset lahust saavad lapsed, sest tableti ravimvormiga manustatakse suuremaid mg/kg annuseid ja tableti ravimvormil on suurem biosaadavus (vt lõik 4.2). Laste farmakokineetilised uuringud nii suukaudse lahuse kui tablettidega on näidanud, et üks kord ööpäevas manustamisel saavutatakse samaväärsed AUC₀₋₂₄ väärtused kui kaks korda ööpäevas manustamisel sama ööpäevase koguanuse kasutamisel.

Ravimi farmakokineetika kohta alla 3 kuu vanustel lastel on andmed vähesed. Ühe nädala vanustel vastsündinutel oli lamivudiini suukaudne kliirens vähenenud, tõenäoliselt ebaküpse neerufunktsiooni ja muutuva imendumise tõttu. Seetõttu on sobiv annus vastsündinutele 4 mg/kg ööpäevas. Glomerulaarfiltratsiooni näitajad lubavad arvata, et täiskasvanute ja lastega sarnase plasmakontsentratsiooni saavutamiseks võiks sobiv annus 6-nädalastele ja vanematele lastele olla 8 mg/kg ööpäevas.

Farmakokineetilised andmed saadi kolmest farmakokineetilisest uuringust (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK alamuuring), kuhu kaasati alla 12-aastased lapsed. Andmed on toodud allolevas tabelis.

Lamivudiini püsiseisundi plasma AUC (0-24) (µg.h/ml) väärtuste kokkuvõte ning üks ja kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise statistilised võrdlused uuringute lõikes

Uuring	Vanuserühm	Geomeetriline keskmine lamivudiini 8 mg/kg üks kord ööpäevas manustamisel (95% CI)	Geomeetriline keskmine lamivudiini 4 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel (95% CI)	Üks kord versus kaks korda ööpäevas manustamise võrdlus GLS keskmine suhe (90% CI)
ARROW PK alamuuring Osa 1	3...12 aastat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2...12 aastat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3...36 kuud (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Uuringus PENTA 15 olid lamivudiini geomeetrilised keskmised plasma AUC(0-24) väärtused (95% CI) neljal alla 12 kuu vanusel uuritaval, kes läksid ravimi manustamiselt kaks korda ööpäevas üle ravimi manustamisele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1), 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml ravimi manustamisel üks kord ööpäevas ja 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas.

Rasedus. Pärast suukaudset manustamist raseduse lõpus oli lamivudiini farmakokineetika samasugune nagu mitterasedatel naistel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadega teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjustanud tõsisemaid organmuutusi. Suurima annuse kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja

neerufunktsiooni näitajatele koos maksa kaalu vähenemisega. Kliiniliselt olulisteks toimeteks olid erütrotsüütide hulga vähenemine ja neutropeenia.

Uuringutes bakteritega mutatsioone tekitavat toimet ei leitud, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid umbes 40...50 korda suuremad terapeutilisest plasmatasemest. Kuna *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, ei tohiks lamivudiin kujutada genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Transplatsentaarse genotoksilisuse uuringus ahvidel võrreldi zidovudiini monoterapiat zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooniga ekspositsioonides, mis vastasid inimesel kasutatavatele. Uuring näitas, et loodetel, kes olid *in utero* eksponeeritud kombinatsioonile, toimus nukleosiidi analoog-DNA inkorporeerumine mitmetes looteorganites suuremal määral ja neil esines rohkem telomeeri lühenemist kui neil, kes olid eksponeeritud ainult zidovudiinile. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Pikaajalistes uuringutes rottide ja hiirtega lamivudiini kartsinogeenset toimet ei leitud.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnas, et lamivudiinil puudus mõju isas- või emasloomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos 20% mass/maht (3 g/15 ml)
Metüülparahüdroksübensoaat
Propüülparahüdroksübensoaat
Veevaba sidrunhape
Propüleenglükool
Naatriumtsitraat
Kunstlik maasika maitseisand
Kunstlik banaani maitseisand
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Suukaudne lahus tuleb ära kasutada 1 kuu jooksul pärast pudeli esmakordset avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 240 ml suukaudset lahust valges suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis, mis on suletud lastekindla korgiga. Pakendisse kuuluvad ka polüetüleenist süstla adapter ja 10 ml suukaudse annustamise süstal, mis koosneb polüpropüleensilindrist (ml gradeeringuga) ja polüetüleenkolvist.

Suukaudse annustamise süstal on kaasas suukaudse lahuse määratud annuse täpseks mõõtmiseks. Kasutamisinstruktsioon on pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. august 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. juuli 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimed ja aadressid

Kaetud tabletid:

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

või

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poola

Suukaudne lahus:

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

või

Glaxo Operations UK Ltd.
(turustamistegevuse eest vastutab GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ühendkuningriik

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP – 60 KAETUD TABLETTI (150 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 150 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablet sisaldab 150 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kaetud tabletti
Poolitusjoonega tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

epivir 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT – 60 KAETUD TABLETTI (150 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 150 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 150 mg lamivudiini

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kaetud tabletti
Poolitusjoonega tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP – 60 KAETUD TABLETTI (150 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 150 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
150 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

epivir 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 150 mg tabletid
Lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
SUUKAUDSE LAHUSE PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 10 mg/ml suukaudne lahus
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 10 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

Preparaat sisaldab ka suhkrut, säilitusaineid: metüülparahüdrosübensoaati ja propüülparahüdrosübensoaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pudeli sisu:
240 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Kasutada 1 kuu jooksul pärast pudeli esmakordset avamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

epivir 10 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
SUUKAUDSE LAHUSE PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 10 mg/ml suukaudne lahus
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 10 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

Preparaat sisaldab ka suhkrut, säilitusaineid: metüülparahüdrosübensoaati ja propüülparahüdrosübensoaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pudeli sisu:
240 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C
Kasutada 1 kuu jooksul pärast pudeli esmakordset avamist

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP – 30 KAETUD TABLETTI (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 300 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

epivir 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT – 30 KAETUD TABLETTI (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 300 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
300 mg lamivudiini

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP – 30 KAETUD TABLETTI (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 300 mg kaetud tabletid
Lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab
300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/015/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

epivir 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epivir 300 mg tablett
Lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Epivir 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid *lamivudiin*

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epivir'i võtmist
3. Kuidas Epivir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epivir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse

Epivir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel.

Epivir'i toimeaine on lamivudiin. Epivir kuulub retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId).

Epivir ei ravi HIV infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelibleid, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Epivir-ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Epivir'i kasutamist

Ärge võtke Epivir'i

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie puhul, **rääkige oma arstiga**.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Epivir

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Epivir'i või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti tähelepanelik:

- kui teil on kunagi olnud raske **maksahaigus**, s.h B- või C-hepatiit (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge lõpetage Epivir'i võtmist ilma arsti soovituseta, kuna hepatiit võib ägeneda).
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti, kui te olete naisterahvas).
- kui teil või teie lapsel on probleeme neerudega, võib olla vajalik teie annust muuta.

Kui mõni nendest kehtib teie puhul, rääkige oma arstiga. Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolle, s.h vereanalüüse. **Lisainformatsiooniks vt lõiku 4.**

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Epivir'i võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

Lugege lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.

Kaitske teisi inimesi

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekande kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski.

Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Muud ravimid ja Epivir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes **muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles rääkida oma arstile või apteekrile, kui te hakkate Epivir-ravi ajal võtma mingit uut ravimit.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Epivir'iga:

- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt
- teisi lamuviidiini sisaldavaid ravimeid (millega ravitakse **HIV infektsioone või hepatiit B infektsioone**)
- emtritsitabiini (kasutatakse **HIV infektsiooni raviks**)
- antibiootikum **ko-trimoksasooli** suuri annuseid
- kladribiin (kasutatakse karvakuulise leukeemia raviks).

Kui teid hakatakse ravima mõnega nendest ravimitest, **rääkige seda oma arstile.**

Rasedus

Kui te olete rase, rasestute või planeerite rasestuda, rääkige oma arstiga Epivir raviga teile ja teie lapsele tekkida võivatest riskidest.

Epivir ja sellesarnased ravimid võivad põhjustada vastsündinule kõrvaltoimeid.

Kui te olete raseduse ajal **kasutanud Epivir'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV infektsioon võib rinnapiimaga kanduda üle lapsele.

Epivir'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või mõtlete rinnaga toitmise peale,

Rääkige sellest koheselt oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Epivir tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Epivir'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake tablett alla tervelt koos veega. Epivir'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te ei saa tabletti tervelt neelata, võite need purustada ja segada väikese koguse toidu või joogiga, võttes kogu annuse sisse otsekohe.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Epivir aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Epivir'i võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg:

Epivir'i tavaline annus on 300 mg ööpäevas. Selle annuse võib võtta ühe 150 mg tabletina kaks korda ööpäevas (annuste manustamise vahe peab olema ligikaudu 12 tundi) või kahe 150 mg tabletina üks kord ööpäevas vastavalt arsti soovitusele.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 20 kg ja alla 25 kg:

Epivir'i tavaline annus on 225 mg ööpäevas. Selle annuse võib manustada 75 mg-na (pool 150 mg tabletti) hommikul ja 150 mg-na (üks terve 150 mg tablett) õhtul või 225 mg-na (poolteist 150 mg tabletti) üks kord ööpäevas vastavalt arsti soovitusele.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 14 kg ja alla 20 kg:

Epivir'i tavaline annus on 150 mg ööpäevas. Selle annuse võib manustada 75 mg-na (pool 150 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (annuste manustamise vahe peab olema ligikaudu 12 tundi) või 150 mg-na (üks 150 mg tablett) üks kord ööpäevas vastavalt arsti soovitusele.

Üle 3 kuu vanuste laste või väiksemaid annuseid vajavate inimeste või nende jaoks, kes tablette võtta ei saa, on saadaval ka **suukaudne lahus**.

Kui teil või teie lapsel on probleeme neerudega, võib olla vajalik teie annust muuta.

Rääkige oma arstiga, kui see käib teie või teie lapse kohta.

Kui te võtate Epivir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Epivir'i, siis tõenäoliselt mingeid tõsiseid probleeme ei teki. Kui te võtate liiga palju ravimit, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Epivir'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Epivir'ist või teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

Nii nagu allpool loetletud kõrvaltoimed, mis tekivad Epivir'i võtmisel, võivad kombineeritud HIV-ravi ajal esineda ka muud seisundid.

Oluline on lugeda siin infolehes pärastpoole toodud lõiku "Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral".

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10st**:

- peavalu
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- halb enesetunne (*oksendamine*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- väsimus, energia puudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- üldine haiglane enesetunne
- lihasvalu ja ebamugavustunne
- liigesvalu
- uinumiskäitumised (*unetus*)
- kõha
- ninaärritus või vesine nohu
- nahalööve
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 100st**:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsiga:

- verehüübimises osalevate vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*).
- punaste vereliblede arvu langus (*aneemia*) või valgete vereliblede arvu langus (*neutropeenia*)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni 1 patsiendil 1000'st:

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, keele või kõri turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)
- lihaskoe lagunemine
- maksahäired, nagu kollatõbi, maksa suurenemine või rasv-maks, maksapõletik (*hepatiit*)

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- ensüüm amülaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 10000'st**:

- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)
- jalgade, jalalabade, käsivarte ja käte tuimus ja kipitus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- luuüdi häire uute punaste vereliblede tootmisel (*täielik punavereliblede aplaasia*).

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral

Kombineeritud ravi, sh Epiviri'iga, võib HIV ravi ajal põhjustada teisi seisundeid.

“Vanad” infektsioonid võivad taastekkida

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ning nendel tekib suurema tõenäosusega raskeid infektsioone (oportunistlikud infektsioonid). Kui sellised inimesed alustavad raviga, võivad nad leida, et seni “peidus olnud” infektsioonid avalduvad taas, põhjustades põletiku nähte ja sümptomeid. Need sümptomid võivad olla põhjustatud organismi tugevamaks muutunud immuunsüsteemist, seega organism hakkas ise võitlema nende infektsioonidega.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate mis tahes infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihasnõrkust, kätest ja jalgadest algavat nõrkust, mis liigub edasi kehatüve poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui te täheldate mistahes infektsioonisümptomeid sellel ajal, kui te võtate Epivir'i:

Õelge seda otsekohe oma arstile. Ärge kasutage teisi infektsiooniravimeid ilma arsti soovituseta.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV-ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle seisundi korral osa luukude sureb, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud kombineeritud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui te täheldate selliseid sümptomeid:

Rääkige oma arstiga

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Epivir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära

ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Epivir sisaldab

Toimeaine on lamivudiin.

Tabletid sisaldavad ka järgmisi abiaineid:

Tableti sisu: mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükollaat (gluteenivaba), magneesiumstearaat

Tableti kilekate: hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool, polüsorbaat 80.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas Epivir välja näeb ja pakendi sisu

Epivir 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 60 kaupa valgetesse polüetüleenpudelitesse või blisterpakenditesse. Need on valged, teemandikujulised poolitusjoonega tabletid, mille mõlemal küljel on kiri „GXCJ7“.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

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

või

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

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.

Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Epivir 10 mg/ml suukaudne lahus *lamivudiin*

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epivir'i võtmist
3. Kuidas Epivir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epivir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse

Epivir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel.

Epivir'i toimeaine on lamivudiin. Epivir kuulub retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId).

Epivir ei ravi HIV infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelibleid, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Epivir-ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Epivir'i kasutamist

Ärge võtke Epivir'i

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie puhul, **rääkige oma arstiga**.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Epivir

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Epivir'i või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti valvel:

- kui teil on kunagi olnud raske **maksahaigus**, s.h B- või C-hepatiit (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge lõpetage Epivir'i võtmist ilma arsti soovituseta, kuna hepatiit võib ägeneda).
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti, kui te olete naisterahvas).
- kui teil või teie lapsel on probleeme neerudega, võib olla vajalik teie annust muuta.
Kui mõni nendest kehtib teie puhul, rääkige oma arstiga. Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolle, s.h vereanalüüse. **Lisainformatsiooniks vt lõiku 4**.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Epivir'i võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

Lugege lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.

Kaitske teisi inimesi

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekande kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski.

Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Muud ravimid ja Epivir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud **mis tahes muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles rääkida oma arstile või apteekrile, kui te hakkate Epivir-ravi ajal võtma mingit uut ravimit.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Epivir'iga:

- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt
- teisi lamuviidiini sisaldavaid ravimeid (millega ravitakse **HIV infektsioone või hepatiit B** infektsioone)
- emtritsitabiini (kasutatakse **HIV infektsiooni raviks**)
- antibiootikum **ko-trimoksasooli** suuri annuseid
- kladribiini (kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks).

Kui teid hakatakse ravima mõnega nendest ravimitest, rääkige seda oma arstile.

Rasedus

Kui te olete rase, rasestute või planeerite rasestuda, rääkige oma arstiga Epivir raviga teile ja teie lapsele tekkida võivatest riskidest.

Epivir ja sellesarnased ravimid võivad põhjustada vastsündinule kõrvaltoimeid. **Kui te olete** raseduse ajal **kasutanud Epivir'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüsides ja teiste diagnostiliste analüüsides tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV infektsioon võib rinnapiimaga kanduda üle lapsele.

Epivir'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või mõtlete rinnaga toitmise peale,

Rääkige sellest koheselt oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Epivir tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Oluline teave mõningate Epivir'i koostisainete suhtes

Kui te olete diabeetik, arvestage palun, et iga annus (150 mg = 15 ml) sisaldab 3 g suhkrut.

Epivir sisaldab sahharoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne Epivir'i võtmist nõu oma arstiga. Sahharoos võib mõjuda kahjulikult teie hammastele.

Epivir sisaldab ka säilitusaineid (*parahüdroksübensoaadid*), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi).

3. Kuidas Epivir'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Epivir'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Epivir aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Epivir'i võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

Epivir'i tavaline annus on 30 ml (300 mg) ööpäevas. Selle annuse võib võtta 15 ml-na (150 mg) kaks korda ööpäevas (annuste manustamise vahe peab olema ligikaudu 12 tundi) või 30 ml-na (300 mg) üks kord ööpäevas.

Lapsed alates 3 kuu vanusest kehakaaluga alla 25 kg

Annus sõltub lapse kehakaalust. Epivir'i tavaline annus on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kaks korda ööpäevas (annuste manustamise vahe peab olema ligikaudu 12 tundi) või 1 ml/kg (10 mg/kg) üks kord ööpäevas.

Annuse täpseks mõõtmiseks kasutage pakendis olevat suukaudse annustamise süstalt.

1. **Eemaldage pudeliilt kork.** Hoidke seda turvaliselt.
2. Hoidke pudelit kindlalt paigal. **Suruge plastikadapter pudeli kaela sisse.**
3. **Pange süstal** kindlalt adapterisse.
4. Pöörake pudel ümber.
5. **Tõmmake süstla kolbi väljapoole** senikaua, kui õige kogus on süstlas.
6. Pöörake pudel õiget pidi. **Eemaldage süstal** adapterist.
7. **Viige süstal omale suhu**, asetades süstla otsa vastu põse sisepinda. **Vajutage kolb aeglaselt lõpuni.** **Ärge** suruge liiga jõuliselt ja pritsige vastu neelu tagaseina või te hakkate läkastama.
8. **Korrake samme 3 kuni 7** samal moel kuni olete saanud kogu vajaliku annuse. *Näiteks, kui teie annus on 15 ml, peate te võtma ühe täis- ja ühe pooliku süstlatäie ravimit.*
9. **Eemaldage süstal pudelist ja peske** korralikult veega puhtaks. Laske sel enne uut kasutuskorda korralikult kuivada.
10. **Sulgege pudel korralikult korgiga**, jättes adapteri paigale.

Kui teil või teie lapsel on probleeme neerudega, võib annus vajada muutmist.

Rääkige oma arstiga, kui see kehtb teie või teie lapse kohta.

Kui te võtate Epivir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Epivir'i, siis tõenäoliselt mingeid tõsiseid probleeme ei teki. Kui te võtate liiga palju ravimit, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Epivir'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Epivir'ist või teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriks arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.**

Nii nagu allpool loetletud kõrvaltoimed, mis tekivad Epivir'i võtmisel, võivad kombineeritud HIV-ravi ajal esineda ka muud seisundid.

Oluline on lugeda siin infolehes pärastpoole toodud lõiku "Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral".

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st:

- peavalu
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- halb enesetunne (*oksendamine*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- väsimus, energia puudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- üldine haiglane enesetunne
- lihavalu ja ebamugavustunne
- liigesvalu
- uinumiskäitumised (*unetus*)
- köha
- ninaärritus või vesine nohu
- nahalööve
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100'st:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- verehüübimises osalevate vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*)
- punaste vereliblede arvu langus (*aneemia*) või valgete vereliblede arvu langus (*neutropeenia*)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni 1 patsiendil 1000'st:

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, keele või kõri turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)
- lihaskoe lagunemine
- maksahäired, nagu kollatõbi, maksa suurenemine või rasv-maks, maksapõletik (hepatiit)

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- ensüüm amülaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 10000'st**:

- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)
- jalgade, jalalabade, käsivarte ja käte tuimus ja kipitus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- luuüdi häire uute punaste vereliblede tootmisel (*täielik punavereliblede aplaasia*).

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral

Kombineeritud ravi, sh Epiviri'iga, võib HIV ravi ajal põhjustada teisi seisundeid.

“Vanad” infektsioonid võivad taastekkida

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ning nendel tekib suurema tõenäosusega raskeid infektsioone (opportunistlikud infektsioonid). Kui sellised inimesed alustavad raviga, võivad nad leida, et seni “peidus olnud” infektsioonid avalduvad taas, põhjustades põletiku nähte ja sümptomeid. Need sümptomid võivad olla põhjustatud organismi tugevamaks muutunud immuunsüsteemist, seega organism hakkas ise võitlema nende infektsioonidega.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihaskramppe, kätest ja jalgadest algavat nõrkust, mis liigub edasi kehast ühe poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui te täheldate mistahes infektsioonisümptomeid sellel ajal, kui te võtate Epivir'i:

Öelge seda otsekohe oma arstile. Ärge kasutage teisi infektsiooniravimeid ilma arsti soovituseta.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV-ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle seisundi korral osa luukude sureb, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud kombineeritud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumiseraskused.

Kui te täheldate selliseid sümptomeid:

Rääkige oma arstiga

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku**

teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Epivir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hävitage 1 kuu möödudes pärast pudeli esmakordset avamist.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Epivir sisaldab

Toimeaine on lamivudiin.

Suukaudne lahus sisaldab veel järgmisi abiaineid: suhkur (sahharoos 3 g/15 ml), metüülparahüdroksübensoaat, propüülparahüdroksübensoaat, veevaba sidrunhape, naatriumtsitraat, propüleenglükool, vesi, kunstlikud maasika ja banaani maitselisandid.

Ravim sisaldab 300 mg propüleenglükooli igas 15 ml-s.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas Epivir välja näeb ja pakendi sisu

Epivir suukaudne lahus on valges polüetüleenpudelil, mis sisaldab 240 ml lahust. Pakendis on ka suukaudse annustamise süstal ja plastikadapter pudelile.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

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

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

või

Glaxo Operations UK Ltd.
(turustamistegevuse eest vastutab GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ühendkuningriik

või

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Epivir 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid *lamivudiin*

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epivir'i võtmist
3. Kuidas Epivir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epivir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Epivir ja milleks seda kasutatakse

Epivir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel.

Epivir'i toimeaine on lamivudiin. Epivir kuulub retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId).

Epivir ei ravi HIV infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelibleid, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Epivir-ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Epivir'i kasutamist

Ärge võtke Epivir'i

- kui olete lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie puhul **rääkige oma arstiga**.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Epivir

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Epivir'i või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti valvel:

- kui teil on kunagi olnud raske **maksahaigus**, s.h B- või C-hepatiit (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge lõpetage Epivir'i võtmist ilma arsti soovituseta, kuna hepatiit võib ägeneda)
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti, kui te olete naisterahvas).
- kui teil on probleeme neerudega, võib olla vajalik teie annust muuta.

Kui mõni nendest kehtib teie puhul, **rääkige oma arstiga**. Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolle, s.h vereanalüüse. **Lisainformatsiooniks vt lõiku 4.**

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Epivir'i võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

Lugege lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.

Kaitske teisi inimesi

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekande kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Muud ravimid ja Epivir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud **mis tahes muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles rääkida oma arstile või apteekrile, kui te hakkate Epivir-ravi ajal võtma mingit uut ravimit.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Epivir'iga:

- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt
 - teisi lamuvidiini sisaldavaid ravimeid (millega ravitakse **HIV infektsioone** või **hepatiit B infektsioone**)
 - emtritsitabiini (kasutatakse **HIV infektsiooni** raviks)
 - antibiootikum **ko-trimoksasooli** suuri annuseid
 - kladribiin (kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks).
- Kui teid hakatakse ravima mõnega nendest ravimitest, **rääkige seda oma arstile.**

Rasedus

Kui te olete rase, rasestute või planeerite rasestuda, rääkige oma arstiga Epivir raviga teile ja teie lapsele tekkida võivatest riskidest.

Epivir ja sellesarnased ravimid võivad põhjustada vastsündinule kõrvaltoimeid.

Kui te olete raseduse ajal **kasutanud Epivir'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV infektsioon võib rinnapiimaga kanduda üle lapsele.

Epivir'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või mõtlete rinnaga toitmise peale,

Rääkige sellest koheselt oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Epivir tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Epivir'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake tablett alla tervelt koos veega. Epivir'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te ei saa tabletti tervelt neelata, võite need purustada ja segada väikese koguse toidu või joogiga, võttes kogu annuse sisse otsekohe.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Epivir aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Epivir'i võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

**Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg:
Tavaline annus on üks 300 mg tablett üks kord ööpäevas.**

Alates 3 kuu vanusest ja alla 25 kg kaaluvate laste jaoks on saadaval ka 150 mg tugevusega Epivir'i tabletid.

Üle 3 kuu vanuste laste või väiksemaid annuseid vajavate inimeste või nende jaoks, kes tablette võtta ei saa, on saadaval ka suukaudne lahus.

Kui teil probeeme neerudega, võib olla vajalik teie annust muuta.

Rääkige oma arstiga, kui see käib teie kohta.

Kui te võtate Epivir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Epivir'i, siis tõenäoliselt mingeid tõsiseid probleeme ei teki. Kui te võtate liiga palju ravimit, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Epivir'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Epivir'ist või teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.**

Nii nagu allpool loetletud kõrvaltoimed, mis tekivad Epivir'i võtmisel, võivad kombineeritud HIV-ravi ajal esineda ka muud seisundid.

Oluline on lugeda siin infolehes pärastpoole toodud lõiku "Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral".

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 10'st:

- peavalu
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- halb enesetunne (*oksendamine*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- väsimus, energia puudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- üldine haiglane enesetunne
- lihasvalu ja ebamugavustunne
- liigesvalu
- uinumiskäitumised (*unetus*)
- köha
- ninaärritus või vesine nohu
- nahalööve
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100'st:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsides:

- verehüübimises osalevate vererakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*).
- punaste vereliblede arvu langus (*aneemia*) või valgete vereliblede arvu langus (*neutropeenia*)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni 1 patsiendil 1000'st:

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, keele või kõri turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust
- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)
- lihaskoe lagunemine
- maksahäired, nagu kollatõbi, maksa suurenemine või rasv-maks, maksapõletik (hepatiit)

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- ensüüm amülaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni 1 patsiendil 10000'st:

- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)
- jalgade, jalalabade, käsi- ja käte tuimus ja kipitus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- luuüdi häire uute punaste vereliblede tootmisel (*täielik punavereliblede aplaasia*).

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed kombineeritud HIV-ravi korral

Kombineeritud ravi, sh Epiviri'iga, võib HIV ravi ajal põhjustada teisi seisundeid.

“Vanad” infektsioonid võivad taastekkida

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ning nendel tekib suurema tõenäosusega raskeid infektsioone (oportunistlikud infektsioonid). Kui sellised inimesed alustavad raviga, võivad nad leida, et seni “peidus olnud” infektsioonid avalduvad taas, põhjustades

põletiku nähte ja sümptomeid. Need sümptomid võivad olla põhjustatud organismi tugevamaks muutunud immuunsüsteemist, seega organism hakkas ise võitlema nende infektsioonidega.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihaskõhust, kätest ja jalgadest algavat nõrkust, mis liigub edasi kehatüve poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui te täheldate mistahes infektsioonisümptomeid sellel ajal, kui te võtate Epivir'i:

Öelge seda otsekohe oma arstile. Ärge kasutage teisi infektsiooniravimeid ilma arsti soovituseta.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV-ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle seisundi korral osa luukude sureb, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud kombineeritud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui te täheldate selliseid sümptomeid:

Rääkige oma arstiga

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5 Kuidas Epivir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Epivir sisaldab

Toimeaine on lamivudiin.

Tabletid sisaldavad ka järgmisi abiaineid:

Tableti sisu: mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükollaad (gluteenivaba), magneesiumstearaat

Tableti kilekate: hüpromelloos, titaandioksiid, must raudoksiid (E172), makrogool, polüsorbaat 80.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas Epivir välja näeb ja pakendi sisu

Epivir 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 30 kaupa valgetesse polüetüleenpudelitesse või blisterpakenditesse. Need on hallid, teemandikujulised poolitusjoonega tabletid, mille mõlemal küljel on kiri „GXEJ7“.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

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

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
GlaxoSmithKline ehf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.