

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia.

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg lamivudiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:  
Yksi 150 mg tabletti sisältää 0,378 mg natriumia.  
Yksi 300 mg tabletti sisältää 0,756 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Kalvopäällysteinen tabletti.  
Valkoinen, timantinmuotoinen, jakourteinen tabletti, jossa molemmilla puolilla kaiverrus ‘GX CJ7’.

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Kalvopäällysteinen tabletti.  
Harmaa, timantinmuotoinen, toisella puolella kaiverrus ‘GX EJ7’

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Epivir on indikoitu HIV-infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla antiretroviraalisen yhdistelmähoidon osana.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Epivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.  
Tabletti (tabletit) tulee niellä murskaamatta, jotta koko annos tulee varmasti otetuksi.

Epivir on saatavilla myös oraaliliuoksena yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, jotka painavat alle 14 kg, tai potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja (ks. kohta 4.4).  
Potilaiden pitäisi noudattaa lääkemuotokohtaisia annosuosituksia, kun he vaihtavat lamivudiini-oraaliliuoksen ja lamivudiini-tablettien välillä (ks. kohta 5.2).

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, tabletit voi murskata ja lisätä pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä. Annos pitää käyttää heti (ks. kohta 5.2).

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):

Suosittelu Epivir-annos on 300 mg vuorokaudessa, joko 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

300 mg:n tabletti soveltuu vain kerran vuorokaudessa annosteluun.

Lapset (alle 25 kg painavat):

Epivir-tabletteja koskevat annossuositukset annetaan painoryhmittäin.

*≥ 20 kg - <25 kg painavat lapset:* Suositeltu annos on 225 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella joko ottamalla 75 mg (puolikas 150 mg:n tabletista) aamulla ja 150 mg (kokonainen 150 mg:n tabletti) illalla, tai ottamalla 225 mg (puolitoista 150 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa.

*14 – < 20 kg painavat lapset:* Suositeltu annos on 150 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella ottamalla 75 mg (puolikas 150 mg:n tabletista) kahdesti vuorokaudessa, tai 150 mg (kokonainen 150 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa.

*Lapset 3 kuukauden iästä alkaen:* Epivir 150 mg jakourteellisen tabletin käyttöä ja siitä annettujen annostusohjeiden seuraamista suositellaan, koska tälle potilasryhmälle ei voida antaa tarkkaa annosta 300 mg jakourteettomalla tabletilla.

*Alle kolmen kuukauden ikäiset lapset:* Ei ole olemassa riittävästi tietoa, jonka perusteella voitaisiin antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Potilaiden, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun, on otettava suositeltu kerran vuorokaudessa annosteltava annos (kuten yllä on kuvattu) noin 12 tuntia viimeisen kahdesti vuorokaudessa annostellun annoksen jälkeen ja sitten jatkettava suositellun kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen ottamista (kuten yllä on kuvattu) noin 24 tunnin välein. Jos palataan kahdesti vuorokaudessa annosteluun, potilaiden on otettava suositeltu kahdesti vuorokaudessa annosteltava annos noin 24 tunnin kuluttua viimeisen kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen jälkeen.

Erityisryhmät:

*Iäkkäät:* Spesifistä tietoa ei ole saatavilla. Tässä ikäryhmässä suositellaan kuitenkin erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:* Pienentyneen puhdistuman johdosta lamivudiinipitoisuudet ovat suurempia potilailla, joilla on keskivaikkea - vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tällöin muutettava ja käytettävä Epivir - oraaliliuosta potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on alle 30 ml/min (katso taulukkoa).

*Annossuositukset – aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):*

<b>Glomerulussuodosnopeus ml/min</b>	<b>Aloituserä</b>	<b>Ylläpitoerä</b>
≥ 50	300 mg tai 150 mg	300 mg kerran vrk:ssa tai 150 mg kahdesti vrk:ssa
30 - < 50	150 mg	150 mg kerran vrk:ssa
< 30	Koska tarvittavat annokset ovat alle 150mg, suositellaan oraaliliuoksen käyttöä	
15 - < 30	150 mg	100 mg kerran vrk:ssa
5 - < 15	150 mg	50 mg kerran vrk:ssa
< 5	50 mg	25 mg kerran vrk:ssa

Lamivudiinin käytöstä lapsilla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole kokemuksia. Oletetaan, että glomerulussuodosnopeus ja lamivudiinipuhdistuma korreloivat samalla tavalla lapsilla ja aikuisilla. Tämän perusteella suositellaan, että munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville lapsille annosta pienennetään samassa suhteessa glomerulussuodosnopeuden mukaan kuin aikuisille. Epivir 10 mg/ml oraaliuute voi olla sopivin lääkekuoto suositellun annoksen antamiseksi munuaisten toimintahäiriöstä kärsiville lapsille, jotka ovat vähintään 3 kuukauden ikäisiä ja painavat alle 25 kg.

*Annossuositukset – vähintään 3 kuukauden ikäiset lapset, jotka painavat alle 25 kg:*

<b>Glomerulussuodosnopeusml/min</b>	<b>Aloitussuositus</b>	<b>Ylläpitoannos</b>
≥ 50	10 mg/kg tai 5 mg/kg	10 mg/kg kerran vrk:ssa tai 5 mg/kg kahdesti vrk:ssa
30 - < 50	5 mg/kg	5 mg/kg kerran vrk:ssa
15 - < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg kerran vrk:ssa
5 - < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg kerran vrk:ssa
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg kerran vrk:ssa

*Maksan toiminnanvajaistus:* Tiedot potilaista, joilla on vaikea tai kohtalainen maksan vajaatoiminta osoittavat, että maksan toiminnanvajaistus ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Epiviriä ei suositella käytettäväksi monoterapiana.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Lamivudiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt pienentyneen puhdistuman johdosta potilailla, joilla on keskivaikea - vaikea munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla annosta tulisi sen vuoksi muuttaa (ks. kohta 4.2).

*Kolmoisnukleosidihoito:* On raportoitu, että hoito epäonnistui usein virologisesti ja resistenssiä kehittyi nopeasti, kun lamivudiinia annosteltiin tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja abakaviirin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja didanosiniin kanssa kerran vuorokaudessa.

*Opportunistiset infektiot:* Epiviriä tai muita antiretrovirushoitoja saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV-potilaiden hoidosta.

*Pankreatiitti:* Pankreatiittia on esiintynyt harvoin. Ei kuitenkaan ole selvää, johtuvatko nämä tapaukset antiretroviruslääkehoidosta vai itse HIV-taudista. Epivirin antaminen on lopetettava heti, jos esiintyy sellaisia kliinisiä merkkejä tai oireita tai laboratorioarvoissa on sellaisia poikkeamia, jotka viittaavat pankreatiitin mahdollisuuteen.

*Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen:* Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniin ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille in utero ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden

toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

*Paino ja metaboliset parametrit:* Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

*Immuunireaktivaatio -oireyhtymä:* Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*:n aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

*Maksasairaudet:* Jos lamivudiinia käytetään samanaikaisesti sekä HIV- että HBV-infektion hoitoon, ks. Zeffxin valmisteyhteenveto, jossa on lisää tietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B –infektion hoidossa.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vakavia ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Jos Epivir-hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, suositellaan sekä maksan toimintaa mittaavien arvojen että HBV:n replikaatiota kuvaavien muuttujien seuranta säännöllisin välein, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin pahenemisen (ks. Zeffixin valmisteyhteenveto).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.8).

*Pediatriiset potilaat:* Pediatriisille potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1 ARROW-tutkimus) raportoitiin vähäisempää virussuppressiota ja useammin virusresistenssiä lapsilla, jotka saivat Epivir-oraaliliuosta verrattuna niihin, jotka saivat tabletteja. Lapsilla tulisi käyttää Epivir-tabletteja aina, kun se on mahdollista.

*Osteonekroosi:* osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea

painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

*Yhteisvaikutukset:* Epiviriä ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä klardibiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta, pienestä sitoutumisasteesta plasman proteiineihin ja lähes täydellisestä munuaispuhdistumasta.

Trimetopriimi/sulfametoksatsolin 160 mg/800 mg antaminen lisää lamivudiinialtistusta 40 %, trimetopriimikomponentin vuoksi; sulfametoksatsolikomponentilla ei ollut interaktiota. Lamivudiinin annostusta ei kuitenkaan ole tarpeen muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt (ks. kohta 4.2). Lamivudiinilla ei ole vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Kun samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaita on seurattava kliinisesti. Lamivudiinin antamista yhdessä *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP):n ja toksoplasmoosin hoitoon käytettävien korkeiden trimetopriimi-sulfametoksatsoliannosten kanssa tulee välttää.

Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa tulisi ottaa huomioon, varsinkin, kun lääkkeen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatiotie on aktiivinen munuaiseritys orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta (esim. ranitidiini, simetidiini) ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa. Nukleosidianalogit (esim. didanosii) kuten tsidovudiini, eivät erityy tämän mekanismin kautta ja on epätodennäköistä, että niillä olisi interaktioita lamivudiinin kanssa.

Tsidovudiinin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) nousi jonkin verran (28 %), kun sitä annettiin samanaikaisesti lamivudiinin kanssa, kokonaisaltistus (AUC) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Samankaltaisuuden vuoksi Epiviriä ei saa antaa samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa. Lisäksi, Epiviriä ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

*In vitro* lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP3A:lla ei ole osuutta lamivudiinin metaboliassa, minkä vuoksi on epätodennäköistä, että tällä systeemillä metaboloituvilla lääkkeillä (esim. proteaasi-inhibiittorit) olisi interaktioita lamivudiinin kanssa.

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa ( $AUC_{\infty}$ ) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin  $C_{max}$ -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Epivir-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapsen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevien naisten hoidosta kertynyt kliininen kokemus.

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa nähtiin lisääntynyt aikaisten sikiökuolemien määrä kaniineilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on osoitettu läpäisevän ihmisen istukan.

Yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä sikiön epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Epiviriä voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Näihin tietoihin perustuen epämuodostumien riski ihmisellä on epätodennäköinen.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

*Mitokondrioiden toimintahäiriö:* Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai syntymän jälkeen nukleosidianalogeille, on raportoitu mitokondrion toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

## Imetys

Oraalisen annon jälkeen mitatut lamivudiinipitoisuudet olivat äidinmaidossa vastaavat kuin seerumissa. Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (<4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetettyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja. Suositellaan, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapseen HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittivat, että lamivudiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa HIV-sairautta Epivirillä.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

*Melko harvinainen:* neutropenia ja anemia (molemmat toisinaan vaikeita), trombositopenia

*Hyvin harvinainen:* puhdas punasoluaplasi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

*Hyvin harvinainen:* maitohapposidoosi

Hermosto

*Yleinen:* päänsärky, unettomuus

*Hyvin harvinainen:* perifeerinen neuropatia (tai parestesia)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Yleinen:* yskä, nenäoireet

Ruoansulatuselimistö

*Yleinen:* pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli

*Harvinainen:* pankreatiitti, kohonneet seerumin amylaasiarvot

Maksa ja sappi

*Melko harvinainen:* ohimenevät kohonneet maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT)

*Harvinainen:* hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudus

*Yleinen:* ihottuma, hiustenlähtö

*Harvinainen:* angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

*Yleinen:* nivelkipu, lihasoireet

*Harvinainen:* rabdomyolyyysi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Yleinen:* väsymys, sairaudentunne, kuume

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

1206 HIV-infektiota sairastavaa iältään 3 kuukautta – 17 vuotta olevaa pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Näistä potilaista 669 sai abakaviiria ja lamivudiinia joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Lamivudiinin antaminen hyvin suurina annoksina akuuteissa eläinkokeissa ei aiheuttanut elintoksisuutta. Akuutin yliannostuksen seurauksista ihmisillä on vähän tietoa. Kuolemantapauksia ei



ole esiintynyt ja potilaat toipuivat. Yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja normaalia oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkuva hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä - nukleosidianalogi, ATC-koodi: J05AF05

#### Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on nukleosidianalogi, joka tehoaa HI-virusta ja hepatiitti B virusta (HBV) vastaan. Se metaboloituu solun sisällä aktiiviksi muodoksi lamivudiini 5'-trifosfaatiksi. Sen tärkein vaikutustapa on HIV:n käänteiskopioinnin katkaiseminen. Trifosfaatti estää selektiivisesti HIV-1:n ja HIV-2:n replikaatiota *in vitro* ja se tehoaa myös tsidovudiinille resistentteihin kliinisiin HIV- isolaatteihin. Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkkeet: abakaviiri, didanosini, nevirapiini ja tsidovudiini).

#### Resistenssi

HIV-1- lamivudiiniresistenssissä kehittyä M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopiointientsyymiin (RT) aktiivista kohtaa. Tätä varianttia kehittyä sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneilla potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia sisältävää antiretrovirushoitoa. M184V-mutanttien virusten herkkyys lamivudiinille on huomattavasti heikentynyt ja niiden kyky replikoitua *in vitro* on alentunut. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat tulla herkiksi tsidovudiinille, kun ne samanaikaisesti muuttuvat resistenteiksi lamivudiinille. Tämän kliinistä merkitystä ei ole vielä määritelty.

*In vitro* tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymiestäjien kesken on vain rajoitetusti M184V RT-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä kohtaan. Abakaviiri säilyttää antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiini resistenttejä HIV-1-viruksia kohtaan, joissa on vain M184V mutaatio. M184 V RT-mutanttien herkkyys didanosiinille on < 4-kertaisesti alentunut. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* herkkyysmäärittämisä ei ole standardoitu ja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin *in vitro* sytotoksisuus perifeerisiä veren lymfosyyttejä, olemassa olevia lymfosyytti- ja monosyytti-makrofaagisolukantoja, sekä monia eri luuytimen kantasoluja vastaan on alhainen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa lamivudiinin yhdessä tsidovudiinin kanssa on osoitettu vähentävän HIV-1-kuormitusta ja lisäävän CD4-solujen määrää. Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa alentaa merkitsevästi taudin etenemisen riskiä ja

kuolleisuutta.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmä hidastaa tsidovudiinille resistenttien kantojen muodostumista henkilöillä, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

Lamivudiinia on käytetty paljon osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa yhdessä muiden samaan antiretroviraaliryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa (nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymineestäjät) tai toisten ryhmien lääkkeiden kanssa (proteaasi-inhibiittorit, ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymineestäjät).

Kliinisen tutkimuksen tulokset pediatriisilla potilailla, jotka saivat lamivudiinia yhdessä toisten antiretroviruslääkkeiden kanssa (abakaviiri, nevirapiini/efavirentsi tai tsidovudiini) ovat osoittaneet, että pediatriisilla potilailla havaittu resistenssi-profiili on sekä havaittujen genotyyppien substituutioiden että niiden suhteellisen esiintymistiheyden osalta samankaltainen kuin aikuisilla.

Kliinisissä tutkimuksissa kehittyi virusresistenssi useammin lapsille, jotka saivat lamivudiinoraaliliuosta samanaikaisesti toisten antiretrovirusoraaliliuosten kanssa, kuin lapsille, jotka saivat tabletteja (ks. selvitys kliinisistä kokemuksista pediatriisilla potilailla (ARROW-tutkimus) ja kohta 5.2)

Monia antiretroviraalisia lääkkeitä sisältävien yhdistelmien, joissa lamivudiinia on käytetty osana, on osoitettu olevan tehokkaita sekä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalihoitoa, että potilailla, joilla on viruksia, joissa on M184V-mutaatio.

HIV:n *in vitro* lamivudiiniherkkyyden ja lamivudiinia sisältävän hoidon kliinisen vasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen.

Lamivudiinin, annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa, on myös osoitettu olevan tehokas aikuispotilailla, joilla on krooninen HBV-infektio (kliinisiä tutkimuksia koskevat tarkemmat tiedot - ks. Zeffix-nimisen valmisteen valmisteyhteenveto). HIV-infektion hoidossa vain 300 mg:n vuorokausiannoksen (yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa) on osoitettu olevan tehokas.

Lamivudiinia ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joilla on sekä HIV-infektio että HBV-infektio.

*Annostus kerran vuorokaudessa (300 mg kerran vuorokaudessa):* kliininen tutkimus on osoittanut, että Epivirin annostelu kerran vuorokaudessa ei ole tehottomampi (non-inferiority) kuin Epivirin annostelu kahdesti vuorokaudessa. Tulokset saatiin potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja jotka olivat pääosin oireettomia HIV-infektioituneita potilaita (CDC-luokitus A).

*Pediatriiset potilaat:* Satunnaistettu hoito-ohjelmien vertailu sisältäen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden -17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman Terveysjärjestön (World Health Organization WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäin annettujen annossuosittelujen mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa ainakin 96 viikon ajaksi. On huomioitava, että tästä tutkimuksesta ei ollut saatavilla kliinisiä tietoja alle yksivuotiaista lapsista. Tutkimuksen tulokset on esitetty yhteenvedona alla olevassa taulukossa:

**Virologinen vaste, plasman HIV-1 RNA alle 80 kopiota/ml viikolla 48 ja viikolla 96, ARROW – tutkimuksen satunnaistaminen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa abakaviiri + lamivudiini (havainnoiva analyysi)**

	<b>kahdesti vuorokaudessa N (%)</b>	<b>kerran vuorokaudessa N (%)</b>
<b>viikko 0 (≥ 36 viikon hoitjakson jälkeen)</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-4,8 % (95 % CI [-11,5 % ; +1,9 %]), p=0,16	
<b>viikko 48</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-1,6% (95 % CI [-8,4 % ; +5,2 %]), p=0,65	
<b>viikko 96</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-2,3 % (95 % CI [-9,3 % ; +4,7 %]), p=0,52	

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PENTA 15) neljä alle 12 kuukauden ikäistä tutkittavaa, joiden sairaus oli virologisesti hallinnassa, siirtyi kahdesti vuorokaudessa annostellusta abakaviiri+lamivudiini oraaliuoksesta kerran vuorokaudessa annosteluun. Kolmella tutkittavalla virustaso oli mittaamattomissa ja yhden tutkittavan plasman HIV-RNA oli 900 kopiota/ml viikon 48 kohdalla. Tutkittavilla ei havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

Abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä ei ollut huonompi (non-inferior) verrattuna kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneeseen ryhmään ensisijaisen päätetapahtuman 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla eikä viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn marginaalin – 12 % mukaan eikä myöskään minkään muun tutkitun kynnyksen mukaan (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml), jotka kaikki olivat reilusti tämän marginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät viitanneet sukupuolen, iän tai viruskuorman vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat samankaltaisuutta (non-inferiority).

Viruskuormitus jarruuntui enemmän potilailla, jotka olivat saaneet satunnaistetusti annosteltuna kerran vuorokaudessa tai kahdesti vuorokaudessa tabletteja (viikko 0), kuin niillä, jotka olivat saaneet mitä tahansa liuosta milloin vain. Nämä erot havaittiin jokaisessa tutkituista ikäryhmistä. Ero jarruuntumisten määrässä säilyi tablettien ja liuosten välillä viikkoon 96 saakka kerran päivässä annosteltaessa.

**Kerran vs. kahdesti päivässä abakaviiri+lamivudiinihoitoon ARROW-tutkimuksessa satunnaistettujen potilaiden osuudet, joiden plasman HIV-1 RNA oli < 80 kopiota/ml: alaryhmä-analyysi formulaation mukaan**

	kahdesti vuorokaudessa, plasman HIV-1 RNA <80 kopiota/ml: n/N (%)	kerran vuorokaudessa, plasman HIV-1 RNA <80 kopiota/ml: n/N (%)
Viikko 0 (36 viikon hoitjakson jälkeen)		
Mikä tahansa liuoshihoito, milloin vain	14/26 (54)	15/30 (50)
Kaikki hoito-ohjelmat, joissa koko ajan tablettihoito	236/305 (77)	222/305 (73)
Viikko 96		
Mikä tahansa liuoshihoito, milloin vain	13/26 (50)	17/30 (57)
Kaikki hoito-ohjelmat, joissa koko ajan tablettihoito	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotyyppiä koskevat resistenssianalyysit suoritettiin näytteillä, joissa oli plasman HIV-1 RNA > 1000 kopiota/ml. Resistenssitapauksia havaittiin enemmän niillä potilailla, jotka olivat saaneet lamivudiiniliuosta yhdessä muiden antiretroviraalisten liuosten kanssa, verrattuna niihin, jotka saivat vastaavia annoksia tabletteina. Tämä on yhdenmukaista sen kanssa, että näillä potilailla viruskuormitus jarruuntui vähemmän.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja oraalisesti annetun lamivudiinin biologinen hyötösuus aikuisilla on normaalisti 80–85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika ( $t_{max}$ ) maksimipitoisuuksiin seerumissa ( $C_{max}$ ) on noin 1 tunti. Terveillä vapaaehtoisilla tehdystä tutkimuksesta saadun tiedon perusteella terapeuttisella annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa lamivudiinin keskimääräinen vakaan tilan  $C_{max}$  plasmassa on 1,2 µg/ml (24 %) ja  $C_{min}$  0,09 µg/ml (27 %). Keskimääräinen AUC 12 tunnin annosteluvälillä on 4,7 µg.h/ml (18 %). Terapeuttisella annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa keskimääräinen vakaan tilan  $C_{max}$  on 2,0 µg/ml (26 %),  $C_{min}$  0,04 µg/ml (34 %) ja 24 tunnin AUC 8,9 µg.h/ml (21 %).

150 mg:n ja 300 mg:n tabletit ovat bioekvivalentteja keskenään ja annosriippuvaisia  $AUC_{\infty:n}$ ,  $C_{max:n}$  ja  $t_{max:n}$  suhteen. Epivir -tabletit ja Epivir -oraaliliuos ovat bioekvivalentteja  $AUC_{\infty:n}$  ja  $C_{max:n}$  suhteen aikuisilla. Imeytymisessä on havaittu eroja aikuisten ja pediatrien potilaiden välillä (ks. Erityisryhmät).

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruuan kanssa johtaa pidempään  $t_{max}$  -aikaan ja alempaan  $C_{max}$ -pitoisuuteen (alenee 47 %:lla). Ruualla ei kuitenkaan ole vaikutusta imeytyvän lamivudiinin osuuteen (AUC:llä mitattuna).

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä johtopäätös perustuu fysikaaliskemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tabletin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

Lamivudiinin antaminen yhdessä tsidovudiinin kanssa johtaa tsidovudiinialtistuksen lisääntymiseen 13 %:lla ja huippupitoisuuksien nousuun plasmassa 28 %. Tämän ei katsota vaikuttavan potilasturvallisuuteen eikä sen vuoksi aiheuta tarvetta muuttaa annosta.

### Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakaantumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 5 – 7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/tunti/kg, etupäässä munuaispuhdistumana (> 70 %), orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta.

Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu tärkeimpään plasmaproteiiniin, albumiiniin, vain rajoitetusti (< 16 % - 36 % seerumin albumiiniin *in vitro* tutkimuksissa).

On olemassa rajoitetusti tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen CSF/seerumin lamivudiinipitoisuus-suhde 2–4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12. Keskushermostoon päässeeseen lamivudiinin tosiasiallinen määrä tai sen suhde kliiniseen vaikutukseen ei ole tiedossa.

### Biotransformaatio

Aktiivin muodon, solunsisäisen lamivudiinitrifosfaatin puoliintumisaika solussa on pidempi (16–19 tuntia) kuin lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa (5–7 tuntia). 60 terveellä vapaaehtoisella aikuisella tehdyissä tutkimuksissa Epivir 300 mg kerran vuorokaudessa osoittautui farmakokineettisesti samanarvoiseksi vakaassa tilassa kuin Epivir 150 mg kahdesti vuorokaudessa, mitattuna solunsisäisen trifosfaatin AUC<sub>24h</sub> ja C<sub>max</sub>-arvoina.

Lamivudiini puhdistuu pääosin muuttumattomana munuaiserytyksen kautta. Lamivudiinin ja muiden lääkkeiden välisten metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni, johtuen vähäisestä maksametaboliasta (5-10 %) ja alhaisesta sitoutumisesta plasman proteiineihin.

### Eliminaatio

Tutkimukset potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Suositeltu annostusohje potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on alle 50 ml/min, on annettu kohdassa Annostus (ks. kohta 4.2).

Interaktio trimetopriimin kanssa, joka on osa trimetopriimisulfametoksatsolia, aiheuttaa 40 % lisäyksen lamivudiinialtistuksessa, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Tämä ei vaadi annosten muuttamista ellei potilaalla ole myös munuaisten toiminnanvajausta. (ks. kohdat 4.5 ja 4.2). Trimetopriimi/sulfametoksatsolin antamista yhdessä lamivudiinin kanssa on harkittava tarkoin.

### Erityisryhmät

*Lapsset:* Lamivudiinin kokonaisyhyötyosuus (noin 58–66 %) oli pienentynyt alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Lapsilla saavutettiin korkeampi lamivudiinin AUC<sub>∞</sub> ja C<sub>max</sub> plasmassa annettaessa lamivudiinitabletteja samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten tablettien kanssa kuin annettaessa oraaliliuosta samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten liuosten kanssa. Oraaliliuosta annossuosituksen mukaan saaneiden lasten lamivudiinialtistus plasmassa on aikuisilla havaitulla vaihteluvälillä. Suun kautta annossuosituksen mukaan tabletteja saaneilla lapsilla lamivudiinialtistus plasmassa on korkeampi kuin oraaliliuosta saaneilla lapsilla, koska annos mg/kg on tabletteja annosteltaessa korkeampi ja tabletin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin oraaliliuoksen (ks. kohta 4.2). Oraaliliuoksella ja tableteilla tehdyt pediatriiset farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC<sub>0-24h</sub>.

Alle kolmen kuukauden ikäisten potilaiden osalta on vain vähän farmakokineettistä tietoa. Viikon ikäisillä vastasyntyneillä lamivudiinin puhdistuma oli vähäisempää verrattuna vanhempiin lapsipotilaisiin, mikä johtunee munuaistoiminnan kehittymättömyydestä ja vaihtelevasta imeytymisestä. Sen vuoksi vastasyntyneille sopiva annos on 4 mg/kg/vrk, jolla saadaan aikaan vastaava altistus kuin aikuisille. Glomerulusfiltraatioarvioiden perusteella vaikuttaa siltä, että jotta

kuusiviikkoisilla tai sitä vanhemmilla lapsilla saavutettaisiin samanlaiset altistukset kuin aikuisilla, sopiva annos voisi olla 8 mg/kg/vrk.

Farmakokineettiset tiedot saatiin kolmesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK – alatutkimus), joihin osallistui alle 12-vuotiaita lapsia. Tiedot on esitetty alla olevassa taulukossa:

**Yhteenveto lamivudiinin vakaan tilan AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) plasmassa ja kerran ja kahdesti vuorokaudessa suun kautta annostelun tilastollisesta vertailusta tutkimusten välillä**

Tutkimus	Ikäryhmä	lamivudiini 8 mg/kg kerran vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	lamivudiini 4 mg/kg kahdesti vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Kerran-vs kahdesti vrk:ssa vertailu GLS keskimääräinen suhde (90 % CI)
ARROW PK – alatutkimus Osa 1	3-12 vuotta (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2-12 vuotta (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3-36 kuukautta (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Tutkimuksessa PENTA 15, lamivudiinin AUC(0-24) geometrinen keskiarvo plasmassa (95 % CI) neljällä alle 12 kuukauden ikäisellä tutkittavalla, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun (ks. kohta 5.1), on 10,31 (6,26; 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  kerran vuorokaudessa annostelulla ja 9,24 (4,66; 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  kahdesti vuorokaudessa annostelulla.

*Raskaus:* Loppuraskauden aikana annetun oraalisen lamivudiinin farmakokinetiikka oli samanlaista kuin ei-raskaana olevilla naisilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Suuremmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfoomakokeessa. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen pitoisuudet plasmassa olivat 40–50 kertaa korkeammat kuin ennakoitujen kliinisten pitoisuuksien plasmassa. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiviteettia ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei pitäisi liittyä genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Apinoilla tehty transplasmaalinen genotoksisuustutkimus vertaili tsidovudiinia yksin annettuna tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmään ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet karsinogeenista potentiaalia, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus on osoittanut, että lamivudiinilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

*Tabletti:*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Polysorbaatti 80

#### Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

*Tabletti:*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Makrogoli

Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

#### Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE pullopakkauksissa: 5 vuotta

PVC/alumiini läpipainopakkauksissa: 2 vuotta

#### Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE pullopakkauksissa: 3 vuotta

PVC/alumiini läpipainopakkauksissa: 2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Epivir-tabletit toimitetaan (HDPE) pulloissa, joissa on turvakorkki tai PVC/alumiinifolioläpipainopakkauksissa. Pakkauksissa on 60 tablettia.

#### Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Epivir-tabletit toimitetaan (HDPE) pulloissa, joissa on turvakorkki tai PVC/alumiinifolioläpipainopakkauksissa. Pakkauksissa on 30 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit:

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

EU/1/96/015/004 (Läpipainopakkaus)

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:

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

EU/1/96/015/005 (Läpipainopakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. elokuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2006

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epivir 10 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 10 mg lamivudiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 15 ml annos sisältää 3 g sakkaroosia (20 % w/v).

Metyyli parahydroksibentsoaatti

Propyyli parahydroksibentsoaatti

Yksi 15 ml annos sisältää 300 mg propyleeniglykolia.

Yksi 15 ml annos sisältää 44,1 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja väritön tai vaalean keltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Epivir on indikoitu HIV-infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla antiretroviraalisen yhdistelmähoidon osana.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Epivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

Epivir on saatavilla myös tablettina potilaille, jotka painavat vähintään 14 kg (ks. kohta 4.4).

Potilaiden pitäisi noudattaa lääkemuotokohtaisia annossuosituksia, kun he vaihtavat lamivudiini-oraaliliuoksen ja lamivudiini-tablettien välillä (ks. kohta 5.2).

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, tabletit voi murskata ja lisätä pieneen määrään puolikiinteää ruokaan tai nestettä. Annos pitää käyttää heti (ks. kohta 5.2).

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):

Suosittelu Epivir -annos on 300 mg vuorokaudessa, joko 150 mg (15 ml) kahdesti vuorokaudessa, tai 300 mg (30 ml) kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Lapset (alle 25 kg painavat):

*Lapset yhdestä ikävuodesta alkaen:* Suositeltu annos on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa, tai 1 ml/kg (10 mg/kg) kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

*Lapset 3 kuukaudesta yhteen ikävuoteen:* Suositeltu annos on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa. Jos annostelu kahdesti vuorokaudessa ei ole mahdollinen, voitaisiin harkita kerran vuorokaudessa annostelua (10 mg/kg/vrk). On huomioitava, että tiedot kerran vuorokaudessa annostelusta tälle ikäryhmälle ovat hyvin vähäiset (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

*Alle 3 kuukauden ikäiset lapset:* olemassa oleva tieto ei riitä annossuosituksen antamiseen (ks. kohta 5.2).

Potilaiden, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun, on otettava suositeltu kerran vuorokaudessa annosteltava annos (kuten yllä on kuvattu) noin 12 tuntia viimeisen kahdesti vuorokaudessa annostellun annoksen jälkeen ja sitten jatkettava suositellun kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen ottamista (kuten yllä on kuvattu) noin 24 tunnin välein. Jos palataan kahdesti vuorokaudessa annosteluun, potilaiden on otettava suositeltu kahdesti vuorokaudessa annosteltava annos noin 24 tunnin kuluttua viimeisen kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen jälkeen.

#### Erityisryhmät:

*Iäkkäät:* Spesifistä tietoa ei ole saatavilla. Tässä ikäryhmässä suositellaan kuitenkin erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:* Pienentyneen puhdistuman johdosta lamivudiinipitoisuudet ovat suurempia potilailla, joilla on keskivaikkea - vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annosta on tällöin muutettava (katso taulukkoa).

*Annossuositukset - aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):*

<b>Glomerulussuodosnopeus ml/min</b>	<b>Aloituseros</b>	<b>Ylläpitoannos</b>
≥ 50	300 mg (30 ml) tai 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) kerran vrk:ssa tai 150 mg (15 ml) kahdesti vrk:ssa
30 - < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) kerran vrk:ssa
15 - < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) kerran vrk:ssa
5 - < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) kerran vrk:ssa
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) kerran vrk:ssa

Lamivudiinin käytöstä lapsilla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole kokemuksia. Oletetaan, että glomerulussuodosnopeus ja lamivudiinipuhdistuma korreloivat samalla tavalla lapsilla ja aikuisilla. Tämän perusteella suositellaan, että munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville lapsille annosta pienennetään samassa suhteessa glomerulussuodosnopeuden mukaan kuin aikuisille. Epivir 10 mg/ml oraaliuusi voi olla sopivin lääkemuoio suositellun annoksen antamiseksi munuaisten toimintahäiriöstä kärsiville lapsille, jotka ovat vähintään 3 kuukauden ikäisiä ja painavat alle 25 kg.

*Annossuositukset- vähintään 3 kuukauden ikäiset lapset, jotka painavat alle 25 kg:*

<b>Glomerulussuodosnopeus ml/min</b>	<b>Aloituseros</b>	<b>Ylläpitoannos</b>
≥ 50	10 mg/kg tai 5 mg/kg	10 mg/kg kerran vrk:ssa tai 5 mg/kg kahdesti vrk:ssa
30 - < 50	5 mg/kg	5 mg/kg kerran vrk:ssa

15 - < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg kerran vrk:ssa
5 - < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg kerran vrk:ssa
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg kerran vrk:ssa

*Maksan toiminnanvaja*us: Tiedot potilaista, joilla on vaikea tai kohtalainen maksan vajaatoiminta osoittavat, että maksan toiminnanvajaus ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella lamivudiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta ellei potilaalla ole lisäksi munuaisten toiminnanvajausta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Epiviriä ei suositella käytettäväksi monoterapiana.

*Munuaisten vajaatoiminta*: Lamivudiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on pidentynyt pienentyneen puhdistuman johdosta potilailla, joilla on keskivaikea - vaikea munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla annosta tulisi sen vuoksi muuttaa (ks. kohta 4.2).

*Kolmoisnukleosidihoito*: On raportoitu, että hoito epäonnistui usein virologisesti ja resistenssiä kehittyi nopeasti, kun lamivudiinia annosteltiin tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja abakaviirin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja didanosiniin kanssa kerran vuorokaudessa.

*Opportunistiset infektiot*: Epiviriä tai muita antiretrovirushoitoja saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV-potilaiden hoidosta.

*Pankreatiitti*: Pankreatiittia on esiintynyt harvoin. Ei kuitenkaan ole selvää, johtuvatko nämä tapaukset antiretroviruslääkehoidosta vai itse HIV-taudista. Epivirin antaminen on lopetettava heti, jos esiintyy sellaisia kliinisiä merkkejä tai oireita tai laboratorioarvoissa on sellaisia poikkeamia, jotka viittaavat pankreatiitin mahdollisuuteen.

*Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen*: Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniin ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

*Paino ja metaboliset parametrit*: Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosi-arvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja

glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

*Immuunireaktivaatio -oireyhtymä:* Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*:n aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

*Maksasairaudet:* Jos lamivudiinia käytetään samanaikaisesti sekä HIV- että HBV-infektion hoitoon, ks. Zeffxin valmisteyhteenvedo, jossa on lisää tietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B – infektion hoidossa.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vakavia ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvedoja.

Jos Epivir-hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, suositellaan sekä maksan toimintaa mittaavien arvojen että HBV:n replikaatiota kuvaavien muuttujien seurantaa säännöllisin välein, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin pahenemisen (ks. Zeffixin valmisteyhteenvedo).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.8).

*Apuaineet:* Diabetes-potilaille tulee kertoa, että yksi annos (150 mg = 15 ml) sisältää 3 g sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imemytymishäiriö tai sakkaraasi-isomaltaasi-insuffiensi, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Epivir sisältää metyyli parahydroksibentsoattia ja propyyli parahydroksibentsoattia. Nämä voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

*Pediatriiset potilaat:* Pediatrialle potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1 ARROW-tutkimus) raportoitiin vähäisempää virussuppressiota ja useammin virusresistenssiä lapsilla, jotka saivat Epivir-oraaliliuosta verrattuna niihin, jotka saivat tabletteja.

Lapsilla tulisi käyttää pelkkiä tabletteja sisältävää hoito-ohjelmaa aina, kun se on mahdollista. Epivir-oraaliliuosta ja sorbitolia sisältäviä lääkevalmisteita on käytettävä samanaikaisesti vain, jos pelkkiä tabletteja sisältävää hoito-ohjelmaa ei voida käyttää ja jos hoidon hyödyt ylittävät mahdolliset riskit, mukaan lukien vähentynyt virussuppressio. Tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa on harkittava, kun Epivir-valmistetta ja pitkäaikaisesti annettavaa sorbitolia sisältävää lääkevalmistetta (kuten Ziagen-oraaliliuosta) käytetään samanaikaisesti. Asiaa ei ole tutkittu, mutta sama vaikutus on odotettavissa myös muilla osmoottisilla polyalkoholeilla tai monosakkaridialkoholeilla (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli (ks. kohta 4.5)).

*Osteonekroosi:* osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea

painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

*Yhteisvaikutukset:* Epiviriä ei pidä ottaa samanaikaisesti muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä klardibiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

Metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni johtuen vähäisestä metaboliasta, pienestä sitoutumisasteesta plasman proteiineihin ja lähes täydellisestä munuaispuhdistumasta.

Trimetopriimi/sulfametoksatsolin 160 mg/800 mg antaminen lisää lamivudiinialtistusta 40 %, trimetopriimikomponentin vuoksi; sulfametoksatsolikomponentilla ei ollut interaktiota. Lamivudiinin annostusta ei kuitenkaan ole tarpeen muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta ei ole heikentynyt (ks. kohta 4.2). Lamivudiinilla ei ole vaikutusta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Kun samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaita on seurattava kliinisesti. Lamivudiinin antamista yhdessä *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP):n ja toksoplasmoosin hoitoon käytettävien korkeiden trimetopriimi-sulfametoksatsoliannosten kanssa tulee välttää.

Interaktioiden mahdollisuus muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa tulisi ottaa huomioon, varsinkin, kun lääkkeen, esim. trimetopriimi, pääasiallinen eliminaatiotie on aktiivinen munuaiseritys orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Toiset lääkkeet erittyvät vain osittain tämän mekanismin kautta (esim. ranitidiini, simetidiini) ja on osoittautunut, että niillä ei ole interaktioita lamivudiinin kanssa. Nukleosidianalogit (esim. didanosii) kuten tsidovudiini, eivät erityy tämän mekanismin kautta ja on epätodennäköistä, että niillä olisi interaktioita lamivudiinin kanssa.

Tsidovudiinin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) nousi jonkin verran (28 %), kun sitä annettiin samanaikaisesti lamivudiinin kanssa, kokonaisaltistus (AUC) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Samankaltaisuuden vuoksi Epiviriä ei saa antaa samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa. Lisäksi, Epiviriä ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

*In vitro* lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä. Siksi lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP3A:lla ei ole osuutta lamivudiinin metaboliassa, minkä vuoksi on epätodennäköistä, että tällä systeemillä metaboloituvilla lääkkeillä (esim. proteaasi-inhibiittorit) olisi interaktioita lamivudiinin kanssa.

Sorbitoliliuoksen (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) ja lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annoksen samanaikainen anto aiheutti annoksesta riippuvan vähenemisen lamivudiinialtistuksessa ( $AUC_{\infty}$ ) (14 %, 32 % ja 36 %) ja lamivudiinin  $C_{max}$ -arvossa (28 %, 52 % ja 55 %) aikuisilla. Jos mahdollista, Epivir-valmisteen ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja sisältävien lääkevalmisteiden (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapsen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevien naisten hoidosta kertynyt kliininen kokemus.

Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa nähtiin lisääntynyt aikaisten sikiökuolemien määrä kaniineilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Lamivudiinin on osoitettu läpäisevän ihmisen istukan.

Yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä sikiön epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Epiviriä voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Näihin tietoihin perustuen epämuodostumien riski ihmisellä on epätodennäköinen.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia ja tulevat raskaaksi, on otettava huomioon, että hepatiitti voi uusiutua, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

*Mitokondrioiden toimintahäiriö:* Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet *in utero* ja/tai syntymän jälkeen nukleosidianalogeille, on raportoitu mitokondrion toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

### Imetys

Oraalisen annon jälkeen mitatut lamivudiinipitoisuudet olivat äidinmaidossa vastaavat kuin seerumissa. Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (<4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja. Suositellaan, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapsen HIV-infektioituneet äidit eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittivat, että lamivudiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa HIV-sairautta Epivirillä.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

*Melko harvinainen:* neutropenia ja anemia (molemmat toisinaan vaikeita), trombosytopenia

*Hyvin harvinainen:* puhdas punasoluaplasia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus  
*Hyvin harvinainen:* maitohappoasidoosi

Hermosto  
*Yleinen:* päänsärky, unettomuus  
*Hyvin harvinainen:* perifeerinen neuropatia (tai parestesia)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina  
*Yleinen:* yskä, nenäoireet

Ruoansulatuselimistö  
*Yleinen:* pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli  
*Harvinainen:* pankreatiitti, kohonneet seerumin amylaasiarvot

Maksa ja sappi  
*Melko harvinainen:* ohimenevät kohonneet maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT)  
*Harvinainen:* hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudus  
*Yleinen:* ihottuma, hiustenlähtö  
*Harvinainen:* angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos  
*Yleinen:* nivelkipu, lihasoireet  
*Harvinainen:* rabdomyolyyysi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat  
*Yleinen:* väsymys, sairaudentunne, kuume

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

1206 HIV-infektiota sairastavaa iältään 3 kuukautta – 17 vuotta olevaa pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Näistä potilaista 669 sai abakaviiria ja lamivudiinia joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Lamivudiinin antaminen hyvin suurina annoksina akuuteissa eläinkokeissa ei aiheuttanut elintoksisuutta. Akuutin yliannostuksen seurauksista ihmisillä on vähän tietoa. Kuolemantapauksia ei ole esiintynyt ja potilaat toipuivat. Yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu mitään erityisiä löydöksiä tai oireita.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava ja normaalia oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Jatkuva hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa, koska lamivudiini on dialysoitavissa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä - nukleosidianalogi, ATC-koodi: J05AF05

#### Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on nukleosidianalogi, joka tehoaa HI-virusta ja hepatiitti B virusta (HBV) vastaan. Se metaboloituu solun sisällä aktiiviksi muodoksi lamivudiini 5'-trifosfaatiksi. Sen tärkein vaikutustapa on HIV:n käänteiskopioinnin katkaiseminen. Trifosfaatti estää selektiivisesti HIV-1:n ja HIV-2:n replikaatiota *in vitro* ja se tehoaa myös tsidovudiinille resistentteihin kliinisiin HIV- isolaatteihin. Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkkeaineet: abakaviiri, didanosiiini, nevirapiini ja tsidovudiini).

#### Resistenssi

HIV-1- lamivudiiniresistenssissä kehittyi M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopiointientsyymien (RT) aktiivisia kohtaa. Tätä varianttia kehittyi sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneilla potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia sisältävää antiretrovirushoitoa. M184V-mutanttien virusten herkkyys lamivudiinille on huomattavasti heikentynyt ja niiden kyky replikoitua *in vitro* on alentunut. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat tulla herkiksi tsidovudiinille, kun ne samanaikaisesti muuttuvat resistentiksi lamivudiinille. Tämän kliinistä merkitystä ei ole vielä määritelty.

*In vitro* tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien kesken on vain rajoitetusti M184V RT-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä kohtaan. Abakaviiri säilyttää antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiini resistenttejä HIV-1-viruksia kohtaan, joissa on vain M184V mutaatio. M184 V RT-mutanttien herkkyys didanosiinille on < 4-kertaisesti alentunut. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* herkkyysmäärittämisessä ei ole standardoitu ja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin *in vitro* sytotoksisuus perifeerisiä veren lymfosyyttejä, olemassa olevia lymfosyytti- ja monosyytti-makrofaagisolukantoja, sekä monia eri luuytimen kantasoluja vastaan on alhainen.



## Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa lamivudiinin yhdessä tsidovudiinin kanssa on osoitettu vähentävän HIV-1-kuormitusta ja lisäävän CD4-solujen määrää. Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa alentaa merkitsevästi taudin etenemisen riskiä ja kuolleisuutta.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmä hidastaa tsidovudiinille resistenttien kantojen muodostumista henkilöillä, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

Lamivudiinia on käytetty paljon osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa yhdessä muiden samaan antiretroviraaliryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa (nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymiestäjät) tai toisten ryhmien lääkkeiden kanssa (proteasi-inhibiittorit, ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymiestäjät).

Kliinisen tutkimuksen tulokset pediatriisilla potilailla, jotka saivat lamivudiinia yhdessä toisten antiretroviruslääkkeiden kanssa (abakaviiri, nevirapiini/efavirentsi tai tsidovudiini) ovat osoittaneet, että pediatriisilla potilailla havaittu resistenssiprofiili on sekä genotyypin substituutioiden että niiden suhteellisen esiintymistiheyden osalta samankaltainen kuin aikuisilla.

Kliinisissä tutkimuksissa kehittyi virusresistenssi useammin lapsille, jotka saivat lamivudiinioraaliliuosta samanaikaisesti toisten antiretrovirusoraaliliuosten kanssa, kuin lapsille, jotka saivat tabletteja (ks. selvitys kliinisistä kokemuksista pediatriisilla potilailla (ARROW-tutkimus) ja kohta 5.2).

Monia antiretroviraalisia lääkkeitä sisältävien yhdistelmien, joissa lamivudiinia on käytetty osana, on osoitettu olevan tehokkaita sekä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalihoitoa, että potilailla, joilla on viruksia, joissa on M184V-mutaatio.

HIV:n *in vitro* lamivudiiniherkkyyden ja lamivudiinia sisältävän hoidon kliinisen vasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen.

Lamivudiinin, annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa, on myös osoitettu olevan tehokas aikuispotilailla, joilla on krooninen HBV-infektio (kliinisiä tutkimuksia koskevat tarkemmat tiedot - ks. Zeffix-nimisen valmisteen valmisteyhteenveto). HIV-infektion hoidossa vain 300 mg:n vuorokausiannoksen (yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa) on osoitettu olevan tehokas.

Lamivudiinia ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joilla on sekä HIV-infektio että HBV-infektio.

*Annostus kerran vuorokaudessa (300 mg kerran vuorokaudessa):* kliininen tutkimus on osoittanut, että Epivirin annostelu kerran vuorokaudessa ei ole tehottomampi (non-inferiority) kuin Epivirin annostelu kahdesti vuorokaudessa. Tulokset saatiin potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja jotka olivat pääosin oireettomia HIV-infektioituneita potilaita (CDC-luokitus A).

*Pediatriiset potilaat:* Satunnaistettu hoito-ohjelmien vertailu sisältäen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden -17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman Terveysjärjestön (World Health Organization WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäin annettujen annossuositusten mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa ainakin 96 viikon ajaksi. On

huomioitava, että tästä tutkimuksesta ei ollut saatavilla kliinisiä tietoja alle yksivuotiaista lapsista. Tutkimuksen tulokset on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa:

**Virologinen vaste, plasman HIV-1 RNA alle 80 kopiota/ml viikolla 48 ja viikolla 96, ARROW – tutkimuksen satunnaistaminen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa abakaviiri + lamivudiini (havainnoiva analyysi)**

	<b>kahdesti vuorokaudessa N (%)</b>	<b>kerran vuorokaudessa N (%)</b>
<b>viikko 0 (≥ 36 viikon hoitjakson jälkeen)</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-4,8 % (95 % CI [-11,5 % ; +1,9 %]), p=0,16	
<b>viikko 48</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-1,6% (95 % CI [-8,4 % ; +5,2 %]), p=0,65	
<b>viikko 96</b>		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-2,3 % (95 % CI [-9,3 % ; +4,7 %]), p=0,52	

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PENTA 15) neljä alle 12 kuukauden ikäistä tutkittavaa, joiden sairaus oli virologisesti hallinnassa, siirtyi kahdesti vuorokaudessa annostellusta abakaviiri+lamivudiini oraaliuoksesta kerran vuorokaudessa annosteluun. Kolmella tutkittavalla virustaso oli mittaamattomissa ja yhden tutkittavan plasman HIV-RNA oli 900 kopiota/ml viikon 48 kohdalla. Tutkittavilla ei havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

Abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä ei ollut huonompi (non-inferior) verrattuna kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneeseen ryhmään ensisijaisen päätetapahtuman 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla eikä viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn marginaalin – 12 % mukaan eikä myöskään minkään muun tutkitun kynnyksen mukaan (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml), jotka kaikki olivat reilusti tämän marginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisuusanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät viitanneet sukupuolen, iän tai viruskuorman vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat samankaltaisuutta(non-inferiority).

Viruskuormitus jarruuntui enemmän potilailla, jotka olivat saaneet satunnaistetusti annosteltuna kerran vuorokaudessa tai kahdesti vuorokaudessa tabletteja (viikko 0), kuin niillä, jotka olivat saaneet mitä tahansa liuosta milloin vain. Nämä erot havaittiin jokaisessa tutkituista ikäryhmistä. Ero jarruuntumisten määrässä säilyi tablettien ja liuosten välillä viikkoon 96 saakka kerran päivässä annosteltaessa.

**Kerran vs. kahdesti päivässä abakaviiri+lamivudiinihoitoon ARROW-tutkimuksessa satunnaistettujen potilaiden osuudet, joiden plasman HIV-1 RNA oli < 80 kopiota/ml: alaryhmä-analyysi formulaation mukaan**

	kahdesti vuorokaudessa, plasman HIV-1 RNA <80 kopiota/ml: n/N (%)	kerran vuorokaudessa, plasman HIV-1 RNA <80 kopiota/ml: n/N (%)
Viikko 0 (36 viikkoa hoidosta)		
Mikä tahansa liuoshihoito, milloin vain	14/26 (54)	15/30 (50)
Kaikki hoito-ohjelmat, joissa koko ajan tablettihoito	236/305 (77)	222/305 (73)
Viikko 96		
Mikä tahansa liuoshihoito, milloin vain	13/26 (50)	17/30 (57)
Kaikki hoito-ohjelmat, joissa koko ajan tablettihoito	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotyyppiä koskevat resistenssianalyysit suoritettiin näytteillä, joissa oli plasman HIV-1 RNA > 1000 kopiota/ml. Resistenssitapauksia havaittiin enemmän niillä potilailla, jotka olivat saaneet lamivudiiniliuosta yhdessä muiden antiretroviraalisten liuosten kanssa, verrattuna niihin, jotka saivat vastaavia annoksia tabletteina. Tämä on yhdenmukaista sen kanssa, että näillä potilailla viruskuormitus jarruuntui vähemmän.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Lamivudiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja oraalisesti annetun lamivudiinin biologinen hyötösuus aikuisilla on normaalisti 80–85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika ( $t_{max}$ ) maksimipitoisuuksiin seerumissa ( $C_{max}$ ) on noin 1 tunti. Terveillä vapaaehtoisilla tehdystä tutkimuksesta saadun tiedon perusteella terapeuttisella annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa lamivudiinin keskimääräinen vakaan tilan  $C_{max}$  plasmassa on 1,2 µg/ml (24 %) ja  $C_{min}$  0,09 µg/ml (27 %). Keskimääräinen AUC 12 tunnin annosteluvälillä on 4,7 µg.h/ml (18 %). Terapeuttisella annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa keskimääräinen vakaan tilan  $C_{max}$  on 2,0 µg/ml (26 %),  $C_{min}$  0,04 µg/ml (34 %) ja 24 tunnin AUC 8,9 µg.h/ml (21 %).

Lamivudiinin antaminen samanaikaisesti ruuan kanssa johtaa pidempään  $t_{max}$  -aikaan ja alempaan  $C_{max}$ -pitoisuuteen (alenee 47 %:lla). Ruualla ei kuitenkaan ole vaikutusta imeytyvän lamivudiinin osuuteen (AUC:llä mitattuna).

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä johtopäätös perustuu fysikaaliskemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tabletin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

Lamivudiinin antaminen yhdessä tsidovudiinin kanssa johtaa tsidovudiinialtistuksen lisääntymiseen 13 %:lla ja huippupitoisuuksien nousuun plasmassa 28 %. Tämän ei katsota vaikuttavan potilasturvallisuuteen eikä sen vuoksi aiheuta tarvetta muuttaa annosta.

### Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, jakaantumistilavuus oli keskimäärin 1,3 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 5 – 7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/tunti/kg, etupäässä munuaispuhdistumana (> 70 %), orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta.

Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja lamivudiini sitoutuu tärkeimpään plasmaproteiiniin, albumiiniin, vain rajoitetusti (< 16 % - 36 % seerumin albumiiniin *in vitro* tutkimuksissa).

On olemassa rajoitetusti tietoa, että lamivudiini läpäisee veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen CSF/seerumin lamivudiinipitoisuus-suhde 2 – 4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli noin 0,12. Keskushermostoon päässeen lamivudiinin tosiasiallinen määrä tai sen suhde kliiniseen vaikutukseen ei ole tiedossa.

### Biotransformaatio

Aktiivin muodon, solunsisäisen lamivudiinitrifosfaatin puoliintumisaika solussa on pidempi (16–19 tuntia) kuin lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa (5–7 tuntia). 60 terveellä vapaaehtoisella aikuisella tehdyissä tutkimuksissa Epivir 300 mg kerran vuorokaudessa osoittautui farmakokineettisesti samanarvoiseksi vakaassa tilassa kuin Epivir 150 mg kahdesti vuorokaudessa, mitattuna solunsisäisen trifosfaatin AUC<sub>24</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvoina.

Lamivudiini puhdistuu pääosin muuttumattomana munuaiserityksen kautta. Lamivudiinin ja muiden lääkkeiden välisten metabolisten interaktioiden todennäköisyys on pieni, johtuen vähäisestä maksametaboliasta (5-10 %) ja alhaisesta sitoutumisesta plasman proteiineihin.

### Eliminaatio

Tutkimukset potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. Suositeltu annostusohje potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on alle 50ml/min, on annettu kohdassa Annostus (ks. kohta 4.2).

Interaktio trimetopriimin kanssa, joka on osa trimetopriimisulfametoksatsolia, aiheuttaa 40 % lisäyksen lamivudiinialtistuksessa, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Tämä ei vaadi annosten muuttamista ellei potilaalla ole myös munuaisten toiminnanvajausta. (ks. kohdat 4.5 ja 4.2). Trimetopriimi/sulfametoksatsolin antamista yhdessä lamivudiinin kanssa on harkittava tarkoin.

### Erytysryhmät

*Lapsset:* Lamivudiinin kokonaishyötyosuus (noin 58–66 %) oli pienentynyt alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Lapsilla saavutettiin korkeampi lamivudiinin AUC<sub>∞</sub> ja C<sub>max</sub> plasmassa annettaessa lamivudiinitabletteja samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten tablettien kanssa kuin annettaessa oraalliliuosta samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten liuosten kanssa. Oraalliliuosta annossuosituksen mukaan saaneiden lasten lamivudiinialtistus plasmassa on aikuisilla havaitulla vaihteluvälillä. Suun kautta annossuosituksen mukaan tabletteja saaneilla lapsilla lamivudiinialtistus plasmassa on korkeampi kuin oraalliliuosta saaneilla lapsilla, koska annos mg/kg on tabletteja annosteltaessa korkeampi ja tabletin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin oraalliliuoksen (ks. kohta 4.2). Oraalliliuksella ja tableteilla tehdyt pediatriiset farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC<sub>0-24:n</sub>.

Alle kolmen kuukauden ikäisten potilaiden osalta on vain vähän farmakokineettistä tietoa. Viikon ikäisillä vastasyntyneillä lamivudiinin puhdistuma oli vähäisempää verrattuna vanhempiin lapsipotilaisiin, mikä johtunee munuaistoiminnan kehittymättömyydestä ja vaihtelevasta imeytymisestä. Sen vuoksi vastasyntyneille sopiva annos on 4 mg/kg/vrk, jolla saadaan aikaan vastaava altistus kuin aikuisille. Glomerulusfiltraatioarvioiden perusteella vaikuttaa siltä, että jotta kuusiviikkoisilla tai sitä vanhemmilla lapsilla saavutettaisiin samanlaiset altistukset kuin aikuisilla, sopiva annos voisi olla 8 mg/kg/vrk.

Farmakokineettiset tiedot saatiin kolmesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK – alatutkimus), joihin osallistui alle 12-vuotiaita lapsia. Tiedot on esitetty alla olevassa taulukossa:

**Yhteenveto lamivudiinin vakaan tilan AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) plasmassa ja kerran ja kahdesti vuorokaudessa suun kautta annostelun tilastollisesta vertailusta tutkimusten välillä**

Tutkimus	Ikäryhmä	lamivudiini 8 mg/kg kerran vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	lamivudiini 4 mg/kg kahdesti vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Kerran-vs kahdesti vrk:ssa vertailu GLS keskimääräinen suhde (90 % CI)
ARROW PK – alatutkimus Osa 1	3-12 vuotta (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2-12 vuotta (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3-36 kuukautta (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Tutkimuksessa PENTA 15, lamivudiinin AUC(0-24) geometrinen keskiarvo plasmassa (95 % CI) neljällä alle 12 kuukauden ikäisellä tutkittavalla, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun (ks. kohta 5.1), on 10,31 (6,26; 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  kerran vuorokaudessa annostelulla ja 9,24 (4,66; 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  kahdesti vuorokaudessa annostelulla.

*Raskaus:* Loppuraskauden aikana annetun oraalisien lamivudiinin farmakokinetiikka oli samanlaista kuin ei-raskaana olevilla naisilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuuskokeissa lamivudiinin antaminen suurina annoksina ei johtanut merkittävään elintoksisuuteen. Suuremmilla annoksilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa, joihin joskus liittyi maksan painon aleneminen. Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolujen määrän pieneneminen ja neutropenia.

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä kokeessa ja hiiren lymfoomakokeessa. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen pitoisuudet plasmassa olivat 40–50 kertaa korkeammat kuin ennakoitujen kliinisten pitoisuuksien pitoisuudet plasmassa. Koska lamivudiinin *in vitro* mutageenista aktiviteettia ei ole voitu vahvistaa *in vivo* kokeissa, on päätelty, että lamivudiiniin ei pitäisi liittyä genotoksista riskiä sitä saavilla potilailla.

Apinoilla tehty transplantaalinen genotoksisuustutkimus vertaili tsidovudiinia yksin annettuna tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmään ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Rotilla ja hiirillä tehdyt pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet karsinogeenista potentiaalia, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus on osoittanut, että lamivudiinilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarooosi 20 % w/v (3 g/15 ml)  
Metyyli parahydroksibentsoaatti  
Propyyli parahydroksibentsoaatti  
Sitruunahappo, vedetön  
Propyleeniglykoli  
Natriumsitraatti  
Keinotekoinen mansikka-aromi  
Keinotekoinen banaaniaromi  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä kuukauden kuluttua avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pakkauksessa on 240 ml 10 mg/ml lamivudiini oraaliliuosta valkoisessa polyetyleenipullossa (HDPE), jossa on turvakorkki. Pakkauksessa on myös polyetyleeniväliskappale ja 10 ml:n mittaruisku suun kautta annosteluun (tämä koostuu polypropyleenisäiliöstä, jossa on ml-mitta-asteikko, ja polyetyleenimännästä).

Mittaruiskun avulla saadaan tarkasti määrätty oraaliliuosannos. Pakkauksessa on käyttöohjeet.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/96/015/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. elokuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Kalvopäällysteiset tabletit:

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

tai

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

Oraaliliuos:

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32 – 36  
23843 Bad Oldesloe  
Saksa

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, KOTELO 60 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (150 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia  
Jakourteellinen tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/001

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

epivir 150 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, NIMILIPPU 60 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (150 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia  
Jakourteellinen tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/001

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS, KOTELO, 60 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (150 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää  
150 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/004

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

epivir 150 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 150 mg tabletit  
lamivudiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

ViiV Healthcare BV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, KOTELO, ORAALILIUOS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 10 mg/ml oraaliliuos  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 10 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tässä tuotteessa on myös sokeria, säilöntäaineita: metyyli parahydroksibentsoatti ja propyyli parahydroksibentsoatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Pullo sisältää  
240 ml oraaliliuosta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Käyttämättä jäänyt lääke hävitettävä kuukauden kuluttua avaamisesta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/002

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

epivir 10 mg/ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, NIMILIPPU, ORAALILIUOS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 10 mg/ml oraaliliuos  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 10 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tässä tuotteessa on myös sokeria (sakkaroosi) ja säilöntäaineita: metyyli parahydroksibentsoatti ja propyyli parahydroksibentsoatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Pullo sisältää  
240 ml oraaliliuosta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Käyttämättä jäänyt lääke hävitettävä kuukauden kuluttua avaamisesta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/002

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, KOTELO, 30 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (300 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/003

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

epivir 300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PULLOPAKKAUS, NIMILIPPU, 30 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (300 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/003

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS, KOTELO, 30 X KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI (300 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lamivudiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg lamivudiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/015/005

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

epivir 300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Epivir 300 mg tabletit  
lamivudiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

ViiV Healthcare BV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit *lamivudiini*

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä
3. Miten Epiviriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epivirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään**

**Epiviriä käytetään aikuisten ja lasten HIV-infektioiden (ihmisen immuunivirus) hoitoon.**

Epivirin vaikuttava aine on lamivudiini. Epivir on antiretroviruslääke. Se kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuihin lääkkeisiin.

Epivir ei paranna HIV-infektiota kokonaan. Se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Epivir ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä**

##### **Älä ota Epiviriä:**

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).
- Tarkista lääkäriltä**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

##### **Ole erityisen varovainen Epivirin suhteen**

Jotkut Epiviriä tai muuta yhdistelmähoitoa HIV:n hoitoon saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Epivirin ottoa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- **jos sinulla tai lapsellasi on munuaisongelmia**. Tällöin annostusta saatetaan muuttaa.

**Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua.** Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. **Ks. lisätietoja kohdasta 4.**

### **Tarkkaile tärkeitä oireita**

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Epivir-hoidon aikana.

**Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

### **Suojaa muita ihmisiä**

HIV-infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esim. käyttämällä samoja neuloja). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Epivir**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät** tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Epivir-hoidon aikana.

### **Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Epivirin kanssa:**

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet (käytetään **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon)
- emtrisitabiini (käytetään **HIV-infektion** hoitoon)
- korkeat annokset **trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää**, joka on antibiootti
- kladribiini, jota käytetään karvasoluleukemian hoitoon.

**Kerro lääkärille**, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

### **Raskaus**

Jos olet raskaana, jos tulet raskaaksi tai jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Epivirin raskaudenaikaisen käytön sinulle ja lapsellesi aiheuttamista riskeistä ja hyödyistä.

Epivir ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Epivir-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

### **Imetys**

**HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää**, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen.

Pieni määrä Epivirin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

**Keskustele asiasta heti lääkärin kanssa.**

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Epivir ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.



### 3. Miten Epiviriä otetaan

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele tabletit veden kanssa. Epivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit murskata ne ja sekoittaa pieneen määrään ruokaa tai juomaa ja ottaa sitten koko annoksen välittömästi.

#### **Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin**

Epivir auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

**Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Epivirin ottamista** ilman lääkärin kehotusta.

#### **Kuinka paljon Epiviriä on otettava**

**Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 25 kg:**

**Tavallinen Epivir-annos on 300 mg vuorokaudessa** ottaen joko yksi 150 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein) tai kaksi 150 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.

#### **Vähintään 20 kg, mutta alle 25 kg painavat lapset:**

**Tavallinen Epivir-annos on 225 mg vuorokaudessa** ottaen joko 75 mg (puolikas 150 mg:n tabletti) aamulla ja 150 mg (kokonainen 150 mg:n tabletti) illalla, tai 225 mg (puolitoista 150 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.

#### **Vähintään 14 kg, mutta alle 20 kg painavat lapset:**

**Tavallinen Epivir-annos on 150 mg vuorokaudessa** ottaen joko 75 mg (puolikas 150 mg:n tabletti) kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein), tai 150 mg (kokonainen 150 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.

Epiviriä on saatavana myös oraaliliuoksena yli 3 kuukauden ikäisille lapsille ja potilaille, jotka tarvitsevat tavallista pienemmän annoksen tai jotka eivät pysty ottamaan tabletteja.

**Jos sinulla tai lapsellasi on munuaisongelmia**, annosta voidaan muuttaa.

**Keskustele asiasta lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua tai lastasi.

#### **Jos otat enemmän Epiviriä kuin sinun pitäisi**

Vahingossa liikaa otettu Epivir ei todennäköisesti aiheuta vakavia ongelmia. Jos otat liikaa Epiviriä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

#### **Jos unohdat ottaa Epiviriä**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Epiviristä, muista käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

**Alla lueteltujen Epivirin haittavaikutusten lisäksi** HIV:n hoitoon käytetyn yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tautitiloja.

On tärkeää, että luet alla tässä kohdassa olevan tiedon otsikon ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” alta.

### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- univaikeudet
- yskä
- nenän ärsytys tai vuotaminen
- ihottuma
- hiusten lähtö (*alopecia*).

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta:**

Melko harvinaisia verikokeissa nähtäviä haittavaikutuksia:

- alhainen veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrä (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- vakava allerginen reaktio, jossa kasvat, kieli tai kurkku turpoo, mikä voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*).

Harvinainen verikokeissa havaittava haittavaikutus:

- amylaasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta:**

- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä)
- käsivarsien, jalkojen, käsien tai jalkaterien pistely tai puutuminen.

Hyvin harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

### **Jos saat haittavaikutuksia**

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vaikea tai hankala, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

## **Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset**

Epiviriä sisältävä yhdistelmähoito voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

### **Vanhat infektiot voivat uusia**

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektioita vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat infektio-oireita Epivir-hoidon aikana:

**Kerro heti lääkärille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

### **Sinulla voi olla luusto-ongelmia**

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

### **Osteonekroosin oireita ovat:**

- nivelten jäykkyys
- säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

**Kerro asiasta lääkärille.**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Epivirin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Epivir sisältää

Epivirin vaikuttava aine on lamivudiini.

Muut aineet ovat:

*tabletin ydin*: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (gluteeniton), magnesiumstearaatti

*kalvopäällyste*: hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli ja polysorbaatti 80.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan valkoisissa polyetyleenipurkeissa tai läpipainopakkauksissa, joissa on 60 tablettia. Tabletit ovat valkoisia, timantin mallisia, jakourteellisia, kalvopäällysteisiä ja niissä on molemmilla puolilla koodi GXCJ7.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Valmistaja

Glaxo Operations UK Limited  
(Trading As Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Iso-Britannia

#### Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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

#### Nederland

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060

viiv.med.info@viivhealthcare.com

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Epivir 10 mg/ml oraaliliuos *lamivudiini*

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä
3. Miten Epiviriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epivirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään**

**Epiviriä käytetään aikuisten ja lasten HIV-infektioiden (ihmisen immuunikatovirus) hoitoon.**

Epivirin vaikuttava aine on lamivudiini. Epivir on antiretroviruslääke. Se kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuihin lääkkeisiin.

Epivir ei paranna HIV-infektiota kokonaan. Se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Epivir ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä**

**Älä ota Epiviriä:**

- jos olet **allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).

**Tarkista lääkäriltä**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

**Ole erityisen varovainen Epivirin suhteen**

Jotkut Epiviriä tai muuta yhdistelmähoitoa HIV:n hoitoon saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Epivirin ottoa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- jos sinulla tai lapsellasi on **munuaisongelmia**. Tällöin annosta saatetaan muuttaa.

**Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua.** Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. **Ks. lisätietoja kohdasta 4.**

### **Tarkkaile tärkeitä oireita**

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Epivir-hoidon aikana.

**Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton hättävähäikutukset" tämän pakkauselosteen kohdasta 4.**

### **Suojaa muita ihmisiä**

HIV-infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esim. käyttämällä samoja neuloja). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

Keskustele lääkärin kanssa tarvittavista varotoimenpiteistä muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi.

### **Muut lääkevalmisteet ja Epivir**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät** tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Epivir-hoidon aikana.

### **Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Epivirin kanssa:**

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet (käytetään **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon)
- emtrisitabiini (käytetään **HIV-infektion** hoitoon)
- korkeat annokset **trimetopriimi-sulfametoksatsolyhdistelmää**, joka on antibiootti
- kladribiini, jota käytetään karvasoluleukemian hoitoon.

**Kerro lääkärille**, jos saat jotain yllämainituista lääkkeitä.

### **Raskaus**

Jos olet raskaana, jos tulet raskaaksi tai jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Epivirin raskaudenaikaisen käytön sinulle ja lapsellesi aiheuttamista riskeistä ja hyödyistä.

Epivir ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa hättävähäikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Epivir-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen hättävähäikutukset.

### **Imetys**

**HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää**, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen.

Pieni määrä Epivirin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetat tai suunnittelet imettäväsi:

**Keskustele asiasta heti lääkärin kanssa.**

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Epivir ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

### **Tärkeää tietoa Epivirin sisältämistä aineista**

**Jos olet diabeetikko, huomaa, että yksi annos (150 mg = 15 ml) sisältää 3 g sokeria.**

Epivir sisältää sakkaroosia. Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokereita, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat Epiviriä. Sakkaroosi voi olla vahingollista hampaille.

Epivir sisältää myös säilytysaineita (*parahydroksibentsoaatteja*), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneinä).

### 3. Miten Epiviriä otetaan

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Epivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### **Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin**

Epivir auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

**Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Epivirin ottamista** ilman lääkärin kehotusta.

#### **Kuinka paljon Epiviriä on otettava**

**Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 25 kg:**

**Tavallinen Epivir-annos on 30 ml (300 mg) vuorokaudessa**, otettuna joko 15 ml (150 mg) kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein), tai 30 ml (300 mg) kerran vuorokaudessa.

**Vähintään 3 kuukauden ikäiset lapset, jotka painavat alle 25 kg:**

**Annos riippuu lapsen painosta.** Tavallinen Epivir-annos on 0,5 ml/kg (5 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein), tai 1 ml/kg (10 mg/kg) kerran vuorokaudessa.

Käytä pakkauksessa olevaa mittaruiskua mitataksesi annoksesi tarkasti.

1. **Poista pullon korkki.** Laita se talteen.
2. Pidä pullo tukevasti pystyssä. **Työnnä muovinen välikappale pullon kaulaan.**
3. **Kiinnitä ruisku** tukevasti välikappaleeseen.
4. Käännä pullo ylösalaisin.
5. **Vedä mittaruiskun mäntää**, kunnes mittaruiskussa on ensimmäinen osa kokonaisannoksesta.
6. Käännä pullo oikeinpäin ja **irrota ruisku** välikappaleesta.
7. **Laita ruisku suuhun** ja sijoita ruiskun kärki posken sisäpuolelle. **Paina mäntää hitaasti** niin, että lääkkeen nieleminen on mahdollista. **Älä** työnnä ruiskua liian kovaa siten, että lääke menee nopeasti kurkkuun tai se voi mennä ”väärään kurkkuun”.
8. **Toista kohdat 3–7** samalla tavalla, kunnes olet ottanut koko annoksen. *Esim. jos annos on 15 ml, joudut ottamaan yhden kokonaisen ja yhden puolikkaan ruiskullisen lääkettä.*
9. **Ota ruisku pullosta ja pese** se hyvin puhtaalla vedellä. Anna sen kuivua täysin ennen kuin käytät sitä uudestaan.
10. Jätä välikappale paikoilleen ja **laita pullon korkki tiukasti kiinni.**

**Jos sinulla tai lapsellasi on munuaisongelmia**, annosta voidaan muuttaa.

**Keskustele asiasta lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua tai lastasi.

#### **Jos otat enemmän Epiviriä kuin sinun pitäisi**

Vahingossa liikaa otettu Epivir ei todennäköisesti aiheuta vakavia ongelmia. Jos otat liikaa Epiviriä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

#### **Jos unohdat ottaa Epiviriä**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Epiviristä, muista käyttämistäsi lääkkeitä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

**Alla lueteltujen Epivirin haittavaikutusten lisäksi** HIV:n hoitoon käytetyn yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tautitiloja.

On tärkeää, että luet myöhemmin tässä kohdassa olevan tiedon otsikon ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” alta.

##### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- univaikeudet
- yskä
- nenän ärsytys tai vuotaminen
- ihottuma
- hiusten lähtö (*alopecia*).

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta:**

Melko harvinaisia verikokeissa nähtäviä haittavaikutuksia:

- alhainen veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrä (*trombositopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

##### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- vakava allerginen reaktio, jossa kasvot, kieli tai kurkku turpoaa, mikä voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*).

Harvinainen verikokeissa havaittava haittavaikutus:

- amylaasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta**:

- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä)
- käsivarsien, jalkojen, käsien tai jalkaterien pistely tai puutuminen.

Hyvin harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

### **Jos saat haittavaikutuksia**

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vaikea tai hankala, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

### **Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset**

Epiviriä sisältävä yhdistelmähoito voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

### **Vanhat infektiot voivat uusia**

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektioita vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat infektio-oireita Epivir-hoidon aikana:

**Kerro heti lääkärille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

### **Sinulla voi olla luusto-ongelmia**

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään.
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon.
- jotka käyttävät alkoholia.
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä.
- jotka ovat ylipainoisia.

### **Osteonekroosin oireita ovat:**

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

**Kerro asiasta lääkärille.**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Epivirin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke kuukauden kuluttua avaamisesta.

Säilytä alle 25 °C

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Epivir sisältää

Epivirin vaikuttava aine on lamivudiini.

Oraaliliuoksen muut aineet ovat: sokeri (sakkarooosi 3 g / 15 ml) metyyli parahydroksibentsoaatti, propyyli parahydroksibentsoaatti, vedetön sitruunahappo, natriumsitraatti, propyleeniglykoli, vesi, keinotekoiset mansikka- ja banaaniaromit.

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg propyleeniglykolia per 15 ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Epivir-oraaliliuos toimitetaan valkoisessa muovipullossa, jossa on 240 ml liuosta. Pakkauksessa on mittaruisku ja muovinen välikappale sen liittämiseksi pulloon.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Valmistaja

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

#### Myyntiluvan Haltija

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 2030038-10  
viiv.med.info@viihealthcare.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

**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@viihealthcare.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 Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit *lamivudiini*

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä
3. Miten Epiviriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epivirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Epivir on ja mihin sitä käytetään**

**Epiviriä käytetään aikuisten ja lasten HIV-infektioiden (ihmisen immuunikatovirus) hoitoon.**

Epivirin vaikuttava aine on lamivudiini. Epivir on antiretroviruslääke. Se kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuihin lääkkeisiin.

Epivir ei paranna HIV-infektiota kokonaan. Se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Epivir ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Epiviriä**

**Älä ota Epiviriä:**

- **jos olet allerginen** lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).
- Tarkista lääkäriltä**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

**Ole erityisen varovainen Epivirin suhteen**

Jotkut Epiviriä tai muuta yhdistelmähoitoa HIV:n hoitoon saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Epivirin ottoa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)
- **jos sinulla on munuaisongelmia**. Tällöin annosta saatetaan muuttaa.

**Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua.** Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. **Ks. lisätietoja kohdasta 4.**

### **Tarkkaile tärkeitä oireita**

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Epivir-hoidon aikana.

**Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

### **Suojaa muita ihmisiä**

HIV-infektio leviää seksuaalisen kanssakäymisen välityksellä henkilöstä, jolla on infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esim. käyttämällä samoja neuloja). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Epivir**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät** tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Epivir-hoidon aikana.

### **Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Epivirin kanssa:**

- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet (käytetään **HIV-infektion** tai **hepatiitti B -infektion** hoitoon)
- emtrisitabiini (käytetään **HIV-infektion** hoitoon)
- korkeat annokset **trimetopriimi-sulfametoksatsolyhdistelmää**, joka on antibiootti
- kladribiini, jota käytetään karvasoluleukemian hoitoon.

**Kerro lääkärille**, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

### **Raskaus**

Jos olet raskaana, jos tulet raskaaksi tai jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Epivirin raskaudenaikaisen käytön sinulle ja lapsellesi aiheuttamista riskeistä ja hyödyistä.

Epivir ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Epivir-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymiä estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

### **Imetys**

**HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää**, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen.

Pieni määrä Epivirin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

**Keskustele asiasta heti lääkärin kanssa.**

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Epivir ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

### 3. Miten Epiviriä otetaan

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele tabletit veden kanssa. Epivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit murskata ne ja sekoittaa pieneen määrään ruokaa tai juomaa ja ottaa sitten koko annoksen välittömästi.

#### **Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin**

Epivir auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

**Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Epivirin ottamista** ilman lääkärin kehotusta.

#### **Kuinka paljon Epiviriä on otettava**

**Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 25 kg:**

**Tavallinen Epivir-annos on yksi 300 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.**

Epivir on saatavilla myös 150 mg:n tablettina alle 25 kg painavien lasten hoitoon 3 kuukauden iästä lähtien.

Epiviriä on saatavana myös oraaliliuoksena yli 3 kuukauden ikäisille lapsille ja potilaille, jotka tarvitsevat tavallista pienemmän annoksen tai jotka eivät pysty ottamaan tabletteja.

**Jos sinulla on munuaisongelmia,** annosta voidaan muuttaa.

**Keskustele asiasta lääkärin kanssa,** jos tämä koskee sinua.

#### **Jos otat enemmän Epiviriä kuin sinun pitäisi**

Vahingossa liikaa otettu Epivir ei todennäköisesti aiheuta vakavia ongelmia. Jos otat liikaa Epiviriä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

#### **Jos unohdat ottaa Epiviriä**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Epiviristä, muista käyttämistäsi lääkkeitä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

**Alla lueteltujen Epivirin haittavaikutusten lisäksi** HIV:n hoitoon käytetyn yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tautitiloja.

On tärkeää, että luet alla tässä kohdassa olevan tiedon otsikon ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset” alta.

#### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- päänsärky



- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- univaikeudet
- yskä
- nenän ärsytys tai vuotaminen
- ihottuma
- hiusten lähtö (*alopecia*).

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta**:

Melko harvinaisia verikokeissa nähtäviä haittavaikutuksia:

- alhainen veren hyytymiseen vaikuttavien solujen määrä (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta**:

- vakava allerginen reaktio, jossa kasvot, kieli tai kurkku turpoaa, mikä voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*).

Harvinainen verikokeissa havaittava haittavaikutus:

- amylaasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta**:

- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä)
- käsivarsien, jalkojen, käsien tai jalkaterien pistely tai puutuminen.

Hyvin harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

### **Jos saat haittavaikutuksia**

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vaikea tai hankala, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

### **Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset**

Epiviriä sisältävä yhdistelmähoito voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

### **Vanhat infektiot voivat uusia**

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektioita

vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat infektio-oireita Epivir-hoidon aikana:

**Kerro heti lääkärille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

### **Sinulla voi olla luusto-ongelmia**

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään.
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon.
- jotka käyttävät alkoholia.
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä.
- jotka ovat ylipainoisia.

### **Osteonekroosin oireita ovat:**

- nivelten jäykkyys
- säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

**Kerro asiasta lääkärille.**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Epivirin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Epivir sisältää**

Vaikuttava aine on lamivudiini.

Muut aineet ovat:

*tabletin ydin:* mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (gluteeniton), magnesiumstearaatti

*kalvopäällyste*: hypromelloosi, titaanidioksidi, musta rautaoksidi (E172), makrogoli ja polysorbaatti 80.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Epivir 300 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan valkoisissa polyetyleenipurkeissa tai läpipainopakkauksissa, joissa on 30 tablettia. Tabletit ovat harmaita, timantin mallisia, kalvopäällysteisiä ja niissä on toisella puolella koodi GXEJ7.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **Valmistaja**

Glaxo Operations UK Limited  
(Trading As Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Iso-Britannia

#### **Myyntiluvan haltija**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Alankomaat

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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@viivhealthcare.com

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.