

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina.

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg lamivudina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta od 150 mg sadrži 0,378 mg natrija.

Jedna tableta od 300 mg sadrži 0,756 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta

Bijele tablete u obliku dijamanta, s razdjelnim urezom i utisnutom oznakom „GX CJ7“ na obje strane.

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta

Sive tablete u obliku dijamanta, s utisnutom oznakom „GX EJ7“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Epivir je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i djece zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Epivir se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Kako bi se osigurala primjena čitave doze, tabletu/tablete bi trebalo progutati bez drobljenja.

Epivir je dostupan i u obliku oralne otopine za djecu stariju od tri mjeseca i tjelesne težine manje od 14 kg ili za bolesnike koji ne mogu progutati tablete (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji zamjenjuju lamivudin oralnu otopinu s lamivudin tabletama trebali bi slijediti preporuke o doziranju koje su specifične za formulaciju (vidjeti dio 5.2)

Druga mogućnost za bolesnike koji ne mogu progutati tablete jest da ih zdrobe i pomiješaju s manjom količinom kašaste hrane ili tekućine te odmah progutaju (vidjeti dio 5.2).

Odrasli, adolescenti i djeca (tjelesne težine najmanje 25 kg):

Preporučena doza lijeka Epivir je 300 mg na dan, primijenjeno ili kao 150 mg dvaput na dan ili 300 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Tableta od 300 mg prikladna je samo za doziranje jednom na dan.

Djeca (tjelesne težine manje od 25 kg):

Preporučuje se dozirati Epivir tablete prema tjelesnoj težini.

Djeca tjelesne težine od ≥ 20 kg do < 25 kg: Preporučena doza je 225 mg na dan. Može se primijeniti kao 75 mg (pola tablete od 150 mg) ujutro i 150 mg (jedna cijela tableta od 150 mg) navečer ili kao 225 mg (jedna i pol tableta od 150 mg) jedanput na dan .

Djeca tjelesne težine od 14 kg do < 20 kg: Preporučena doza je 150 mg na dan. Može se primijeniti kao 75 mg (pola tablete od 150 mg) dvaput na dan ili kao 150 mg (jedna cijela tableta od 150 mg) jedanput na dan.

Djeca od navršena 3 mjeseca: Budući da se u ovoj populaciji bolesnika točna doza ne može postići tabletom od 300 mg bez razdjelnog ureza, preporučuje se koristiti Epivir tabletu od 150 mg s razdjelnom crtom i slijediti odgovarajuće upute za preporučeno doziranje.

Djeca mlađa od 3 mjeseca: Dostupni su tek ograničeni podaci koji nisu dostatni za davanje specifičnih preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji prelaze s režima doziranja dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan trebaju uzeti preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno 12 sati nakon posljednje doze koja se primjenjuje dvaput na dan, a zatim nastaviti uzimati preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno svaka 24 sata. Pri povratku na režim doziranja dvaput na dan, bolesnik treba uzeti preporučenu dozu za primjenu dvaput na dan približno 24 sata nakon posljednje doze koja se primjenjuje jedanput na dan.

Posebne populacije:

Starije osobe: Nisu dostupni specifični podaci; međutim, u toj se dobnoj skupini preporučuje poseban oprez zbog mogućih promjena povezanih s dobi, poput smanjene bubrežne funkcije i promjena u hematološkim parametrima.

Bolesnici s oštećenjem bubrega: u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega koncentracije lamivudina su povišene zbog smanjenog klirensa. Stoga je potrebna prilagodba doze primjenom Epivir oralne otopine u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (vidjeti tablice).

Preporuke za doziranje u odraslih, adolescenata i djece (težine najmanje 25 kg):

Klirens kreatinina (ml/min)	Prva doza	Doza održavanja
≥50	300 mg ili 150 mg	300 mg jedanput na dan ili 150 mg dvaput na dan
30 do <50	150 mg	150 mg jedanput na dan
< 30	Budući da su potrebne doze manje od 150 mg, preporučuje se primjena oralne otopine	
15 do <30	150 mg	100 mg jedanput na dan
5 do <15	150 mg	50 mg jedanput na dan
<5	50 mg	25 mg jedanput na dan

Nema podataka o primjeni lamivudina u djece s bubrežnim oštećenjem. Pod pretpostavkom da klirens kreatinina i klirens lamivudina u djece koreliraju s vrijednostima u odraslih, preporučuje se dozu lijeka u djece s oštećenjem bubrega smanjiti shodno njihovom klirensu kreatinina, a proporcionalno smanjenju doze u odraslih bolesnika. Epivir 10 mg/ml oralna otopina mogla bi biti najprikladnija formulacija za postizanje preporučene doze u djece s oštećenjem bubrega u dobi od najmanje 3 mjeseca, čija je tjelesna težina manja od 25 kg.

Preporuke za doziranje u djece u dobi od najmanje 3 mjeseca, čija je tjelesna težina manja od 25 kg:

Klirens kreatinina (ml/min)	Prva doza	Doza održavanja
≥ 50	10 mg/kg ili 5 mg/kg	10 mg/kg jedanput na dan ili 5 mg/kg dvaput na dan
30 do < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jedanput na dan
15 do < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jedanput na dan
5 do < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jedanput na dan
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jedanput na dan

Bolesnici s oštećenjem jetre: Podaci u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre pokazuju da oštećenje jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina. Temeljem tih podataka, dozu nije potrebno prilagoditi u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre osim ako istodobno nije prisutno oštećenje bubrega.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Epivir se ne preporučuje koristiti u monoterapiji.

Oštećenje bubrežne funkcije: U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega poluvrijeme izlučivanja lamivudina u plazmi produljeno je zbog smanjenog klirensa te je stoga potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2.).

Liječenje s tri analoga nukleozida: Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u ranom stadiju u kojem se lamivudin kombinira s tenofovir disoproksil fumaratom i abakavirom, odnosno s tenofovir disoproksil fumaratom i didanozinom, u režimu doziranja jedanput na dan.

Oportunističke infekcije: Bolesnici koji dobivaju Epivir ili bilo koji drugi antiretrovirusni lijek mogu i dalje biti skloni razvoju oportunističkih infekcija kao i ostalih komplikacija infekcije HIV-om te stoga trebaju ostati pod strogim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV-om.

Pankreatitis: Rijetko su zabilježeni slučajevi pankreatitisa. Nije utvrđeno je li u tim slučajevima pankreatitis bio posljedica antiretrovirusne terapije ili primarne bolesti. Primjenu lijeka Epivir treba odmah prekinuti ako nastupe klinički znaci, simptomi ili poremećaji laboratorijskih vrijednosti koje upućuju na pankreatitis.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti in utero: Analozni nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Tjelesna težina i metabolički parametri: Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika zaraženih HIV-om koji u trenutku započinjanja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii* (često se naziva PJP). Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Bolest jetre: Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje HIV i HBV infekcija, dodatne informacije o primjeni lamivudina u liječenju hepatitisa B dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka za Zeffix.

Rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih jetrenih štetnih događaja povećan je u bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B ili C i koji su na kombinacijskoj antiretrovirusnoj terapiji. Ako bolesnik istodobno prima neki protuvirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, molimo proučite odgovarajuće informacije i za te lijekove.

Ako se ukida liječenje lijekom Epivir u bolesnika zaraženih i HIV-om i HBV-om, preporučuje se periodičko praćenje jetrenih funkcijskih testova i markera HBV replikacije jer prestanak uzimanja

lamivudina može izazvati akutnu egzacerbaciju hepatitisa (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Zeffix).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježeni poremećaji funkcije jetre tijekom kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre u tih bolesnika, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija: U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1, ispitivanje ARROW), prijavljene su niže stope virusne supresije i češća rezistencija virusa u djece koja su primala Epivir oralnu otopinu u usporedbi s djecom koja su primala tablete. Kad god je to moguće, kod djece treba dati prednost primjeni lijeka Epivir u obliku tableta.

Osteonekroza: iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, alkohola, tešku imunosupresiju, visoki indeks tjelesne mase), opisani su slučajevi osteonekroze, naročito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika u slučaju pojave bolova ili ukočenosti zglobova ili otežane pokretljivosti.

Interakcije s drugim lijekovima: Epivir se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

Vjerojatnost metaboličkih interakcija je mala zbog ograničenog metabolizma i vezanja na proteine u plazmi te gotovo potpuni bubrežni klirens.

Zbog djelovanja komponente trimetoprima, primjena trimetoprim/sulfametoksazola u dozi od 160 mg/800 mg uzrokuje 40%-tni porast izloženosti lamivudinu; nema interakcija sa sulfametoksazolom. Međutim prilagodba doze nije potrebna osim ako bolesnik nema i oštećenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2). Lamivudin ne utječe na farmakokinetiku trimetoprima ili sulfametoksazola. Kad je istodobna primjena tih lijekova neophodna, bolesnike treba klinički pratiti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lamivudina s visokim dozama kotrimoksazola u liječenju pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i toksoplazmoze.

Treba razmotriti moguće interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima, osobito onima čiji je glavni put eliminacije aktivna renalna sekrecija putem organskog kationskog transportnog sustava, kao što je trimetoprim. Neki drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično eliminiraju tim mehanizmom i ne ulaze u interakcije s lamivudinom. Analozni nukleozida kao što je zidovudin (npr. didanozin) ne eliminiraju se putem tog mehanizma i nisu vjerojatne njihove interakcije s lamivudinom.

Zabilježen je umjeren porast C_{max} (28%) zidovudina pri istodobnoj primjeni s lamivudinom, ali se ukupna izloženost (AUC) nije značajno promijenila. Zidovudin ne utječe na farmakokinetiku lamivudina (vidjeti dio 5.2.).

Epivir se zbog sličnosti ne smije primjenjivati istodobno s drugim citidinskim analozima, poput emtricitabina. Osim toga, Epivir se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 4.4).

In vitro lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi

također podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.4).

Metabolizam lamivudina ne uključuje CYP3A te stoga nisu vjerojatne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem tog sustava (npr. inhibitori proteaze).

Istodobna primjena otopine sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednom dozom od 300 mg oralne otopine lamivudina rezultirala je o dozi ovisnim smanjenjem od 14%, 32% i 36% u izloženosti lamivudinu (AUC_{∞}) i 28%, 52% i 55% u C_{max} lamivudina kod odraslih osoba. Kada je moguće, izbjegavajte kroničnu istodobnu primjenu lijeka Epivir s lijekovima koji sadrže sorbitol ili druge poliole osmotskog djelovanja ili monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje opterećenja virusom HIV-1 kada se kronična istodobna primjena ne može izbjeći.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće je pravilo da se pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a time i za smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju uzeti u obzir i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama i kliničko iskustvo s trudnicama.

Ispitivanja lamivudina na životinjama ukazala su na porast rane smrtnosti embrija u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da lamivudin prolazi kroz placentu u ljudi.

Više od 1000 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće i više od 1000 ishoda nakon izloženosti u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ne ukazuju na malformacijske učinke kao ni učinke na plod/novorođenče. Epivir se može primjenjivati u trudnoći samo ako je to klinički potrebno. Na temelju tih podataka može se zaključiti da rizik od malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Za bolesnice s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa koje su liječene lamivudinom te su u međuvremenu zatrudnjele, mora se svakako uzeti u obzir mogućnost rekurentne pojave hepatitisa po obustavi liječenja lamivudinom.

Disfunkcija mitohondrija:

Analozi nukleozida i nukleotida su u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazali sposobnost uzrokovanja različitih stupnjeva mitohondrijskih oštećenja. Također postoje izvješća o disfunkciji mitohondrija u djece izložene nukleozidnim analogima *in utero* i/ili postnatalno (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nakon peroralne primjene lamivudin se izlučuje u majčinom mlijeku u koncentracijama sličnima onima izmjerenima u serumu. Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navršši 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti lamivudina primijenjenog bebama mlađim od tri mjeseca. Preporučuje se da majke zaražene HIV-om ni u kom slučaju ne doje kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da lamivudin ne utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lamivudina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom liječenja HIV-infekcije lijekom Epivir:

Nuspojave za koje se smatra da mogu biti povezane s liječenjem navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i klasificirane prema učestalosti pojavljivanja kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$). Nuspojave su u svakoj skupini navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: neutropenija i anemija (ponekad teške), trombocitopenija.

Vrlo rijetko: aplazija crvenih krvnih stanica

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: laktacidoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, nesаница.

Vrlo rijetko: periferna neuropatija (ili parestezije).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj, nazalni simptomi.

Poremećaji probavnog sustava:

Često: mučnina, povraćanje, bol ili grčevi u abdomenu, proljev

Rijetko: pankreatitis, povišene razine serumskih amilaza.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: prolazni porast jetrenih enzima (AST, ALT)

Rijetko: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, alopecija

Rijetko: angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgija, mišićni poremećaji

Rijetko: rabdomioliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, malaksalost, vrućica

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika inficiranih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske i rezidualne oportunističke infekcije pri započinjanju kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, pogotovo u bolesnika s općepriznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili dugotrajnom izloženosti kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Učestalost te nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 HIV-om zaraženih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, među kojima je njih 669 primalo abakavir i lamivudin jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih ispitanika koji su primali terapiju jedanput ili dvaput na dan nisu primijećeni dodatni sigurnosni problemi u odnosu na odrasle.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U pokusima na životinjama primjena lamivudina u vrlo visokim dozama nije dovela do oštećenja organa. Podaci o posljedicama akutnog predoziranja u ljudi su ograničeni. Nije bilo smrtnih ishoda i bolesnici su se oporavili. Nakon predoziranja nisu zabilježeni specifični znaci ni simptomi.

U slučaju predoziranja potrebno je pratiti bolesnika i primjenjivati standardne suportivne mjere. Budući da se lamivudin može odstraniti dijalizom, pri liječenju predoziranja može se koristiti kontinuirana hemodijaliza, iako nisu provedena ispitivanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analog nukleozida, ATK oznaka: J05AF05.

Mehanizam djelovanja

Lamivudin je analog nukleozida koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV) i virusa hepatitisa B (HBV). Lamivudin se intracelularno metabolizira u aktivni lamivudin 5'-trifosfat. Njegov glavni način djelovanja ogleda se u destrukciji lanca reverzne transkriptaze virusa. Trifosfat je selektivni inhibitor replikacije HIV-1 i HIV-2 *in vitro*. Djeluje i protiv zidovudin-rezistentnih kliničkih izolata HIV-a. Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: abakavir, didanozin, nevirapin i zidovudin).

Rezistencija

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta je varijanta prisutna *in vitro* kao i u HIV-1 zaraženih bolesnika koji primaju antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin. Mutanti M184V imaju značajno smanjenu osjetljivost na lamivudin i smanjeni kapacitet replikacije virusa *in vitro*. *In vitro* studije pokazuju da zidovudin-rezistentni izolati virusa mogu postati osjetljivi na zidovudin istodobno kada postanu rezistentni na lamivudin. Međutim kliničko značenje ovog nalaza nije definirano.

Rezultati testova *in vitro* sugeriraju da nastavak primjene lamivudina u antiretrovirusnom liječenju, unatoč razvoju M184V, može osigurati rezidualnu antiretrovirusnu aktivnost (najvjerojatnije putem smanjene virulentnosti). Klinički značaj navedenog nalaza nije utvrđen; klinički podaci su oskudni i onemogućavaju pouzdane zaključke. U svakom slučaju, preferira se započinjanje liječenja osjetljivim inhibitorima nukleozidne reverzne transkriptaze u odnosu na nastavak liječenja lamivudinom. Stoga se nastavak liječenja lamivudinom, unatoč pojavi M184V mutacija, treba razmotriti samo u slučajevima kada nisu dostupni drugi aktivni inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze.

Križna rezistencija koju prenosi M184V RT ograničena je na skupinu inhibitora nukleozida. Zidovudin i stavudin održavaju antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin. Abakavir održava antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin koji imaju samo mutaciju M184V. Mutant M184V RT pokazuje gotovo četverostruko smanjenje osjetljivosti na didanozin, ali kliničko značenje tog nalaza nije poznato. Testovi osjetljivosti *in vitro* nisu standardizirani i rezultati mogu varirati ovisno o primijenjenoj metodi.

Lamivudin pokazuje nisku citotoksičnost prema perifernim limfocitima, prema diferenciranim linijama limfocita i monocita - makrofaga i prema brojnim pretečama stanica koštane srži u *in vitro* uvjetima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima lamivudin je u kombinaciji sa zidovudinom smanjio broj kopija HIV-1 virusa i povećao broj CD4 stanica. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da ova kombinacija lijekova značajno smanjuje rizik od progresije bolesti i mortaliteta.

U kliničkim je ispitivanjima dokazano da kombinacija lamivudina i zidovudina odgađa pojavu zidovudin-rezistentnih izolata u osoba koje ranije nisu dobivale nikakvu antiretrovirusnu terapiju.

Lamivudin se široko primjenjuje kao jedan od lijekova u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima iste skupine (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze) ili drugih skupina (inhibitori proteaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze).

Dokazi iz kliničkih ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima koji su primali lamivudin zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima (abakavirom, nevirapinom/efavirenzom ili zidovudinom) pokazali su da je profil rezistencije primijećen u pedijatrijskih bolesnika sličan onome zabilježenome u odraslih s obzirom na otkrivene genotipske supstitucije i njihovu relativnu učestalost.

U djece koja su u kliničkim ispitivanjima primala oralnu otopinu lamivudina istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku oralne otopine virusna rezistencija razvila se češće nego u djece koja su primala tablete (vidjeti opis kliničkog iskustva u pedijatrijskoj populaciji (ispitivanje ARROW) i dio 5.2).

Kombinacija antiretrovirusnih lijekova koja sadržava lamivudin pokazala se djelotvornom u bolesnika koji prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove kao i u bolesnika kojima su izolirani virusi s mutacijama M184V.

I dalje se ispituje odnos između osjetljivosti HIV-a na lamivudin *in vitro* i kliničkog odgovora na terapiju koja sadržava lamivudin.

Lamivudin u dozi od 100 mg jedanput na dan pokazao se učinkovitim u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom hepatitis B infekcijom (za detalje o kliničkim ispitivanjima, vidjeti upute za propisivanje lijeka Zeffix). Međutim, za liječenje HIV infekcije djelotvorna je jedino doza od 300 mg na dan (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima).

Nisu provedena posebna ispitivanja lamivudina u bolesnika koji su istodobno zaraženi i HIV-om i HBV-om.

Doziranje jedanput na dan (300 mg jedanput na dan): kliničko je ispitivanje pokazalo da primjena lijeka Eпивir jedanput na dan nije inferiorna primjeni dvaput na dan. Ti su rezultati dobiveni pri ispitivanju populacije koja do tada nije bila liječena antiretrovirusnom terapijom, tj. najvećim se dijelom radilo o asimptomatskim bolesnicima zaraženima HIV-om (CDC stadij A).

Pedijatrijska populacija: U sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima zaraženima HIV-om provedena je randomizirana usporedba režima

primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na režim primjene dvaput na dan. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006.). Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan, 669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Važno je napomenuti da iz tog ispitivanja nisu bili dostupni klinički podaci za djecu mlađu od 1 godine. Rezultati su sažeto prikazani u sljedećoj tablici:

Virološki odgovor na temelju plazmatske razine HIV-1 RNK manje od 80 kopija/ml u 48. tjednu i 96. tjednu nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW (analiza prema opaženome)

	Dvaput na dan N (%)	Jedanput na dan N (%)
0. tjedan (nakon \geq 36 tjedana liječenja)		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
48. tjedan		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
96. tjedan		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-2,3% (95% CI -9,3% do +4,7%), p=0,52	

U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju (PENTA 15) četvero ispitanika mlađih od 12 mjeseci s kontroliranim virusnim opterećenjem bilo prebačeno s oralne otopine abakavir plus lamivudin dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan. Tri su ispitanika imala nemjerljivo virusno opterećenje, a jedan je imao plazmatsku razinu HIV-RNK od 900 kopija/ml u 48. tjednu. U tih ispitanika nisu primijećeni nikakvi sigurnosni problemi.

Prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12%, pokazalo se da je skupina koja je primala abakavir + lamivudin jedanput na dan bila neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, s obzirom na primarnu mjeru ishoda od <80 kopija/ml u 48. tjednu, ali i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), kao i sve druge ispitivane granične vrijednosti (<200 kopija/ml, <400 kopija/ml, <1000 kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nije ukazala na značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrđivali neinferiornost neovisno o metodi analize.

U vrijeme randomizacije za primjenu lijeka jedanput odnosno dvaput na dan (0. tjedan), bolesnici koji su primali lijek u obliku tableta imali su višu stopu supresije virusnog opterećenja od onih koji su u bilo kojem trenutku primali bilo koju otopinu. Ove su razlike opažene u svakoj pojedinoj ispitivanoj dobnoj skupini. Ta razlika u stopama supresije između tableta i otopina održala se sve do 96. tjedna uz

doziranje jedanput na dan.

Udio ispitanika s HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW: analiza podskupina prema formulaciji lijeka

	Dvaput na dan HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml: n/N (%)	Jedanput na dan HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml: n/N (%)
0. tjedan (nakon 36 tjedana liječenja)		
Bilo koja otopina u bilo kojem trenutku	14/26 (54)	15/30 (50)
Samo tablete tijekom cjelokupnog liječenja	236/305 (77)	222/305 (73)
96. tjedan		
Bilo koja otopina u bilo kojem trenutku	13/26 (50)	17/30 (57)
Samo tablete tijekom cjelokupnog liječenja	221/300 (74)	213/301 (71)

Provedene su analize genotipske rezistencije na uzorcima s količinom HIV-1 RNK u plazmi > 1000 kopija/ml. Otkriveno je više slučajeva rezistencije među bolesnicima koji su primali lamivudin oralnu otopinu u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku otopine u odnosu na one koji su primali slične doze u obliku tableta. To je u skladu s nižim stopama virusne supresije opaženima u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lamivudin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih normalno je između 80 i 85%. Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost vremena (t_{max}) do maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) iznosi oko jedan sat. Na temelju podataka ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, pri terapijskoj dozi od 150 mg dvaput na dan, srednja vrijednost (CV) u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} i C_{min} lamivudina u plazmi iznose 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24%), odnosno 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27%). Srednja vrijednost (CV) AUC tijekom intervala doziranja od 12 sati je 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18%). Pri terapijskoj dozi od 300 mg jedanput na dan, srednja vrijednost (CV) C_{max} (u stanju dinamičke ravnoteže) iznosi 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26%), C_{min} iznosi 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34%), a 24 satni AUC 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Tableta od 150 mg je bioekvivalentna i proporcionalna dozi tablete od 300 mg s obzirom na AUC_{∞} , C_{max} i t_{max} . Primjena Epivir tableta bioekvivalentna je Epivir oralnoj otopini s obzirom na AUC_{∞} i C_{max} u odraslih. Između odrasle i pedijatrijske populacije primijećene su razlike u apsorpciji (vidjeti 'Posebne populacije').

Istovremena primjena lamivudina s hranom odgađa t_{max} i smanjuje C_{max} (smanjuje se do 47%). Međutim to ne utječe na apsorbiranu količinu lamivudina (na osnovi AUC).

Primjena zdrobljene tablete s manjom količinom kašaste hrane ili tekućine ne bi trebala utjecati na farmakološku kvalitetu pa se ne očekuje niti promjena kliničkog učinka. Ti se zaključci temelje na fizikalno-kemijskim i farmakokinetičkim podacima, ali pod pretpostavkom da je bolesnik u potpunosti i odmah uzeo usitnjeni pripravak.

Istodobna primjena zidovudina dovodi do 13% veće izloženosti zidovudinu i 28% porasta vršnih razina u plazmi. Budući da se smatra da to nije značajno za sigurnost bolesnika, nije potrebna prilagodba doze.

Distribucija

U ispitivanjima je dokazano da je pri intravenoznoj primjeni srednji volumen raspodjele 1,3 l/kg i da je poluvrijeme eliminacije 5 -7 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, i odvija se pretežno renalnim klirensom (> 70%), putem organskog kationskog transportnog sustava.

U terapijskom rasponu doziranja lamivudin ima linearnu farmakokinetiku i slabo se veže na albumin, glavni protein u plazmi (<16 - 36% na serumski albumin u *in vitro* ispitivanjima).

Oskudni podaci pokazuju da lamivudin prodire u SZS i ulazi u cerebrospinalnu tekućinu. Srednji omjer koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 0,12. Nisu poznati pravi razmjeri prolaska niti njihov utjecaj na kliničku djelotvornost.

Biotransformacija

Aktivni metabolit, intracelularni lamivudin trifosfat, ima produljeni poluživot u stanicama (16 do 19 sati) u usporedbi s poluživotom lamivudina u plazmi (5 do 7 sati). U 60 odraslih zdravih dobrovoljaca dokazano je da je farmakokinetika lijeka Epivir u stanju ravnoteže, u dozi od 300 mg jedanput na dan, ekvivalentna lijeku Epivir u dozi 150 mg dvaput na dan s obzirom na AUC₂₄ i C_{max} intracelularnog trifosfata.

Lamivudin se pretežno izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega. Vjerojatnost metaboličke interakcije s drugim lijekovima je mala jer se lamivudin u vrlo maloj mjeri metabolizira u jetri (5-10%) i slabo veže na proteine plazme.

Eliminacija

Ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem bubrega pokazuju da poremećaj u funkciji bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Preporuke za određivanje doze u bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min dane su u odjeljku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Interakcija s trimetoprimom, sastojkom kotrimoksazola, uzrokuje 40% porast izloženosti lamivudinu u terapijskim dozama. To ne zahtijeva prilagodbu doze ako bolesnik ne pati od oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5 i 4.2). Treba pažljivo procijeniti potrebu istodobnog liječenja lamivudinom i kotrimoksazolom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Posebne populacije

Djeca: Apsolutna bioraspoloživost lamivudina (približno 58-66%) bila je smanjena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina. U djece je primjena tableta istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku tableta dovela do viših plazmatskih vrijednosti AUC_∞ i C_{max} lamivudina nego oralna otopina primijenjena istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku oralne otopine. Djeca koja primaju oralnu otopinu lamivudina sukladno preporučenom režimu doziranja postižu razinu izloženosti lamivudinu u plazmi koja je unutar raspona vrijednosti primijećenih u odraslih. Djeca koja primaju tablete lamivudina za peroralnu primjenu sukladno preporučenom režimu doziranja postižu više razine izloženosti lamivudinu u plazmi nego djeca koja primaju oralnu otopinu jer se tabletama primjenjuju veće doze u mg/kg, a uz to tablete imaju i veću bioraspoloživost (vidjeti dio 4.2). Pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja oralne otopine i tableta pokazala su da doziranje jedanput na dan dovodi do jednake vrijednosti AUC₀₋₂₄ kao i primjena jednake ukupne dnevne doze u režimu doziranja dvaput na dan.

Farmakokinetički podaci u bolesnika u dobi ispod 3 mjeseca su oskudni. U novorođenčadi u dobi od tjedan dana smanjen je oralni klirens lamivudina u usporedbi sa starijom djecom, vjerojatno zbog nezrele funkcije bubrega i varijabilne apsorpcije. Stoga je, kako bi se postigla izloženost slična onoj u odraslih i starije djece, prikladna doza za novorođenčad 4 mg/kg/dan. Procjene glomerularne filtracije ukazuju da u cilju postizanja izloženosti slične onoj u odraslih i starije djece, prikladna doza za djecu u dobi od 6 tjedana i više može iznositi 8 mg/kg/dan.

Farmakokinetički podaci dobiveni su u 3 farmakokinetička ispitivanja (PENTA 13, PENTA 15 i farmakokinetičko podispitivanje u sklopu ispitivanja ARROW), u kojima su sudjelovala djeca mlađa od 12 godina. Ti su podaci prikazani u tablici u nastavku:

Sažetak plazmatske vrijednosti AUC(0-24) (µg.h/ml) lamivudina u stanju dinamičke ravnoteže i statističke usporedbe peroralne primjene jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan u svim ispitivanjima

Ispitivanje	Dobna skupina	Lamivudin 8 mg/kg jedanput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Lamivudin 4 mg/kg dvaput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Usporedba primjene jedanput naspram dvaput na dan – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% CI)
Farmakokinetičko podispitivanje u ispitivanju ARROW 1. dio	3-12 godina (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2-12 godina (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3-36 mjeseci (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

U ispitivanju PENTA 15, geometrijska srednja vrijednost AUC(0-24) lamivudina u plazmi (95% CI) u četiri ispitanika mlađa od 12 mjeseci koja su s režima primjene dvaput na dan prešla na režim primjene jedanput na dan (vidjeti dio 5.1) iznosila je 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml uz doziranje jedanput na dan te 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml uz doziranje dvaput na dan.

Trudnoća: Nakon peroralne primjene farmakokinetika lamivudina u kasnoj trudnoći bila je slična kao i u žena koje nisu bile trudne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim studijama na životinjama lamivudin primijenjen u visokim dozama nije uzrokovao oštećenja niti jednog organa. Pri najvišim dozama primijećen je manji učinak na pokazatelje funkcije jetre i bubrega uz povremeno smanjenje težine jetre. Zabilježeni klinički značajni učinci bili su smanjenje broja eritrocita i neutropenija.

Lamivudin se u bakterijskim testovima nije pokazao mutagenim, ali je kao i mnogi drugi analozi nukleozida pokazao aktivnost u citogenetskim testovima *in vitro* i testu limfoma miševa. U *in vivo* ispitivanjima u dozama koje dovode do koncentracija u plazmi koje su 40 -50 puta više nego predviđene kliničke koncentracije lamivudin nije pokazao genotoksičnost. Budući da se mutageni učinak *in vitro* ne može potvrditi *in vivo* testovima, zaključeno je da lamivudin ne bi trebao predstavljati genotoksičnu opasnost za bolesnika.

U ispitivanjima transplacentarne genotoksičnosti na majmunima uspoređivan je zidovudin sam i u kombinaciji s lamivudinom i to u dozama izloženosti koje su bile ekvivalentne humanim dozama. Ispitivanje je pokazalo da su fetusi izloženi kombinaciji lijekova *in utero* podnijeli viši stupanj DNK inkorporacije analoga nukleozida u više različitih fetalnih organa te je u njih dokazan veći broj skraćenih telomera nego kod onih koji su bili izloženi samo zidovudinu. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati dugoročnih studija karcinogenosti u miševa i štakora nisu pokazali da lamivudin ima karcinogeni potencijal relevantan za ljude.

Ispitivanje plodnosti na štakorima pokazalo je da lamivudin ne utječe na plodnost mužjaka ni ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460),
natrijev škroboglikolat,
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete:

hipromeloza (E464),
titanijev dioksid (E171),
makrogol,
polisorbat 80

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460),
natrijev škroboglikolat,
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete:

hipromeloza (E464),
titanijev dioksid (E171),
željezov oksid, crni (E172),
makrogol, polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

HDPE bočice: 5 godina

Blister pakiranja od PVC/aluminijske folije: 2 godine

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

HDPE bočice: 3 godina

Blister pakiranja od PVC/aluminijske folije: 2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

HDPE bočice sa sigurnosnim zatvaračem za djecu ili blister pakiranja od PVC/aluminijske folije koja sadrže 60 tableta.

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

HDPE bočice sa sigurnosnim zatvaračem za djecu ili blister pakiranja od PVC/aluminijske folije koja sadrže 30 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

EU/1/96/015/001 (bočica)
EU/1/96/015/004 (blister pakiranje)

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

EU/1/96/015/003 (bočica)
EU/1/96/015/005 (blister pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Epivir 150 mg filmom obložene tablete

Datum prvog odobrenja: 8. kolovoza 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpnja 2006.

Epivir 300 mg filmom obložene tablete

Datum prvog odobrenja: 15. studeni 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 10 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 10 mg lamivudina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna doza od 15 ml sadrži 3g saharoze (20% w/v).

metilparahidroksibenzoat

propilparahidroksibenzoat

Jedna doza od 15 ml sadrži 300 mg propilenglikola.

Jedna doza od 15 ml sadrži 44,1 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bijela, bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Epivir je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i djece zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Epivir se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Epivir je dostupan i u obliku tablete za bolesnike tjelesne težine od najmanje 14 kg (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji zamjenjuju lamivudin tablete s lamivudin oralnom otopinom trebali bi slijediti preporuke o doziranju koje su specifične za formulaciju (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike koji ne mogu progutati tabletu, ona se može zdrobiti i dodati u malu količinu polutekuće hrane ili tekućine te svu tu količinu treba odmah konzumirati (vidjeti dio 5.2).

Odrasli, adolescenti i djeca (tjelesne težine najmanje 25 kg):

Preporučena doza lijeka Epivir je 300 mg na dan, primijenjeno ili kao 150 mg (15 ml) dvaput na dan ili 300 mg (30 ml) jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Djeca (tjelesne težine manje od 25 kg):

Djeca od navršениh godinu dana: Preporučena doza je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvaput na dan ili 1 ml/kg (10 mg/kg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Djeca u dobi od 3 mjeseca do godinu dana: Preporučena doza je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvaput na dan. Ako režim primjene dvaput na dan nije moguće provesti, može se razmotriti režim primjene jedanput na dan (10 mg/kg/dan). Treba uzeti u obzir činjenicu da su podaci o režimu primjene jedanput na dan u ovoj populaciji vrlo ograničeni (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Djeca mlađa od 3 mjeseca: Dostupni su tek ograničeni podaci koji nisu dostatni za davanje specifičnih preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji prelaze s režima doziranja dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan trebaju uzeti preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno 12 sati nakon posljednje doze koja se primjenjuje dvaput na dan, a zatim nastaviti uzimati preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno svaka 24 sata. Pri povratku na režim doziranja dvaput na dan, bolesnik treba uzeti preporučenu dozu za primjenu dvaput na dan približno 24 sata nakon posljednje doze koja se primjenjuje jedanput na dan.

Posebne populacije:

Starije osobe: Nisu dostupni specifični podaci; međutim, u toj se dobnoj skupini preporučuje poseban oprez zbog mogućih promjena povezanih s dobi, poput smanjene bubrežne funkcije i promjena u hematološkim parametrima.

Bolesnici s oštećenjem bubrega: u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega koncentracije lamivudina su povišene zbog smanjenog klirensa. Stoga je potrebna prilagodba doze (vidjeti tablice).

Preporuke za doziranje u odraslih, adolescenata i djece (težine najmanje 25 kg):

Klirens kreatinina (ml/min)	Prva doza	Doza održavanja
≥ 50	300 mg (30 ml) ili 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) jedanput na dan ili 150 mg (15 ml) dvaput na dan
30 do 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) jedanput na dan
15 do <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) jedanput na dan
5 do <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) jedanput na dan
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) jedanput na dan

Nema podataka o primjeni lamivudina u djece s bubrežnim oštećenjem. Pod pretpostavkom da klirens kreatinina i klirens lamivudina u djece koreliraju s vrijednostima u odraslih; preporučuje se dozu lijeka u djece s oštećenjem bubrega smanjiti shodno njihovom klirensu kreatinina, a proporcionalno smanjenju doze u odraslih bolesnika. Epivir 10 mg/ml oralna otopina može biti najprikladnija formulacija kako bi se dosegla preporučena doza u djece s oštećenjem bubrega u dobi od najmanje 3 mjeseca, čija je tjelesna težina manja od 25 kg.

Preporuke za doziranje u djece u dobi od najmanje 3 mjeseca, čija je tjelesna težina manja od 25 kg:

Klirens kreatinina (ml/min)	Prva doza	Doza održavanja
≥ 50	10 mg/kg ili 5 mg/kg	10 mg/kg jedanput na dan ili 5 mg/kg dvaput na dan
30 do < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jedanput na dan
15 do < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jedanput na dan
5 do < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jedanput na dan
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jedanput na dan

Bolesnici s oštećenjem jetre:

Podaci u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre pokazuju da oštećenje jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina. Temeljem tih podataka, dozu nije potrebno prilagoditi u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre osim ako istodobno nije prisutno oštećenje bubrega.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Epivir se ne preporučuje koristiti u monoterapiji.

Oštećenje bubrezne funkcije: U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega poluvrijeme izlučivanja lamivudina u plazmi produljeno je zbog smanjenog klirensa te je stoga potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2.).

Liječenje s tri analoga nukleozida: Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u ranom stadiju u kojem se lamivudin kombinira s tenofovir disoproksil fumaratom i abakavirom, odnosno s tenofovir disoproksil fumaratom i didanozinom, u režimu doziranja jedanput na dan.

Oportunističke infekcije: Bolesnici koji dobivaju Epivir ili bilo koji drugi antiretrovirusni lijek mogu i dalje biti skloni razvoju oportunističkih infekcija kao i ostalih komplikacija infekcije HIV-om te stoga trebaju ostati pod strogim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV-om.

Pankreatitis: Rijetko su zabilježeni slučajevi pankreatitisa. Nije utvrđeno je li u tim slučajevima pankreatitis bio posljedica antiretrovirusne terapije ili primarne bolesti. Primjenu lijeka Epivir treba odmah prekinuti ako nastupe klinički znaci, simptomi ili poremećaji laboratorijskih vrijednosti koje upućuju na pankreatitis.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti in utero: Analozni nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analozima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo

izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Tjelesna težina i metabolički parametri: Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika zaraženih HIV-om koji u trenutku započinjanja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja (CART) imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii* (često se naziva PJP). Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Bolest jetre: Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje HIV i HBV infekcija, dodatne informacije o primjeni lamivudina u liječenju hepatitisa B dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka za Zeffix.

Rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih jetrenih štetnih događaja povećan je u bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B ili C i koji su na kombinacijskoj antiretrovirusnoj terapiji. Ako bolesnik istodobno prima neki protuvirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, molimo proučite odgovarajuće informacije i za te lijekove.

Ako se ukida liječenje lijekom Epivir u bolesnika zaraženih i HIV-om i HBV-om, preporučuje se periodičko praćenje jetrenih funkcijskih testova i markera HBV replikacije jer prestanak uzimanja lamivudina može izazvati akutnu egzacerbaciju hepatitisa (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Zeffix).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježeni poremećaji funkcije jetre tijekom kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre u tih bolesnika, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari: Bolesnici s dijabetesom trebaju biti upoznati da svaka doza (150 mg= 15 ml) sadrži 3 g saharoze.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Epivir sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. Oni mogu izazvati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti).

Pedijatrijska populacija: U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1, ispitivanje ARROW), prijavljene su niže stope virusne supresije i češća rezistencija virusa u djece koja su primala Epivir oralnu otopinu u usporedbi s djecom koja su primala tablete.

Kad god je to moguće, kod djece treba dati prednost primjeni lijeka u obliku tableta. Epivir oralnu otopinu koja se daje istodobno s lijekovima koji sadrže sorbitol treba koristiti samo kada se ne mogu koristiti samo tablete tijekom cjelokupnog liječenja i kada koristi liječenja nadilaze moguće rizike, uključujući nižu stopu virusne supresije. Razmotrite češće praćenje opterećenja virusom HIV-1 kada se lijek Epivir primjenjuje uz kroničnu primjenu lijekova koji sadrže sorbitol [npr. Ziagen oralna otopina]. Iako nije ispitivano, isti učinak se očekuje s drugim poliolima osmotskog djelovanja ili monosaharidnim alkoholima (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol (vidjeti dio 4.5)).

Osteonekroza: iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, alkohola, tešku imunosupresiju, visoki indeks tjelesne mase), opisani su slučajevi osteonekroze, naročito u bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika u slučaju pojave bolova ili ukočenosti zglobova ili otežane pokretljivosti.

Interakcije s drugim lijekovima: Epivir se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

Vjerojatnost metaboličkih interakcija je mala zbog ograničenog metabolizma i vezanja na proteine u plazmi te gotovo potpuni bubrežni klirens.

Zbog djelovanja komponente trimetoprima, primjena trimetoprim/sulfametoksazola u dozi od 160 mg/800 mg uzrokuje 40%-tni porast izloženosti lamivudinu; nema interakcija sa sulfametoksazolom. Međutim prilagodba doze nije potrebna osim ako bolesnik nema i oštećenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.2.). Lamivudin ne utječe na farmakokinetiku trimetoprima ili sulfametoksazola. Kad je istodobna primjena tih lijekova neophodna, bolesnike treba klinički pratiti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lamivudina s visokim dozama kotrimoksazola u liječenju pneumonije uzrokovane *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i toksoplazmoze.

Treba razmotriti moguće interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima, osobito onima čiji je glavni put eliminacije aktivna renalna sekrecija putem organskog kationskog transportnog sustava, kao što je trimetoprim. Neki drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično eliminiraju tim mehanizmom i ne ulaze u interakcije s lamivudinom. Analozni nukleozida kao što je zidovudin (npr. didanozin) ne eliminiraju se putem tog mehanizma i nisu vjerojatne njihove interakcije s lamivudinom.

Zabilježen je umjeren porast C_{max} (28%) zidovudina pri istodobnoj primjeni s lamivudinom, ali se ukupna izloženost (AUC) nije značajno promijenila. Zidovudin ne utječe na farmakokinetiku lamivudina (vidjeti dio 5.2.).

Epivir se zbog sličnosti ne smije primjenjivati istodobno s drugim citidinskim analozima, poput emtricitabina. Osim toga, Epivir se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 4.4).

In vitro lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.4).

Metabolizam lamivudina ne uključuje CYP3A te stoga nisu vjerojatne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem tog sustava (npr. inhibitori proteaze).

Istodobna primjena otopine sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednom dozom 300 mg oralne otopine lamivudina rezultirala je o dozi ovisnim smanjenjem od 14%, 32% i 36% u izloženosti lamivudinu (AUC_{∞}) i 28%, 52% i 55% u C_{max} lamivudina kod odraslih osoba. Kada je moguće, izbjegavajte kroničnu istodobnu primjenu lijeka Epivir s lijekovima koji sadrže sorbitol ili druge poliole osmotskog djelovanja ili monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje opterećenja virusom HIV-1 kada se kronična istodobna primjena ne može izbjeći (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće je pravilo da se pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a time i za smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju uzeti u obzir i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama i kliničko iskustvo s trudnicama.

Ispitivanja lamivudina na životinjama ukazala su na porast rane smrtnosti embrija u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da lamivudin prolazi kroz placentu u ljudi.

Više od 1000 ishoda nakon izloženosti u prvom tromjesečju trudnoće i više od 1000 ishoda nakon izloženosti u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ne ukazuju na malformacijske učinke kao ni učinke na plod/novorođenče. Epivir se može primjenjivati u trudnoći samo ako je to klinički potrebno. Na temelju tih podataka može se zaključiti da rizik od malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Za bolesnice s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa koje su liječene lamivudinom te su u međuvremenu zatrudnjele, mora se svakako uzeti u obzir mogućnost rekurentne pojave hepatitisa po obustavi liječenja lamivudinom.

Disfunkcija mitohondrija:

Analozi nukleozida i nukleotida su u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazali sposobnost uzrokovanja različitih stupnjeva mitohondrijskih oštećenja. Također postoje izvješća o disfunkciji mitohondrija u djece izložene nukleozidnim analogima *in utero* i/ili postnatalno (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nakon peroralne primjene lamivudin se izlučuje u majčinom mlijeku u koncentracijama sličnima onima izmjerenima u serumu. Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navrší 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti lamivudina primijenjenog bebama mlađim od tri mjeseca. Preporučuje se da majke zaražene HIV-om ni u kom slučaju ne doje kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da lamivudin ne utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lamivudina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom liječenja HIV-infekcije lijekom Epivir:

Nuspojave za koje se smatra da mogu biti povezane s liječenjem navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i klasificirane prema učestalosti pojavljivanja kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$). Nuspojave su u svakoj skupini navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnima.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: neutropenija i anemija (ponekad teške), trombocitopenija.

Vrlo rijetko: aplazija crvenih krvnih stanica

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: laktacidoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, nesаница.

Vrlo rijetko: periferna neuropatija (ili parestezije).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj, nazalni simptomi.

Poremećaji probavnog sustava:

Često: mučnina, povraćanje, bol ili grčevi u abdomenu, proljev

Rijetko: pankreatitis, povišene razine serumskih amilaza.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: prolazni porast jetrenih enzima (AST, ALT)

Rijetko: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, alopecija

Rijetko: angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgija, mišićni poremećaji

Rijetko: rabdomioliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, malaksalost, vrućica

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika inficiranih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske i rezidualne oportunističke infekcije pri započinjanju kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, pogotovo u bolesnika s općepriznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili dugotrajnom izloženosti kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Učestalost te nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 HIV-om zaraženih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, među kojima je njih 669 primalo abakavir i lamivudin jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih ispitanika koji su primali terapiju jedanput ili dvaput na dan nisu primijećeni dodatni sigurnosni problemi u odnosu na odrasle.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U pokusima na životinjama primjena lamivudina u vrlo visokim dozama nije dovela do oštećenja organa. Podaci o posljedicama akutnog predoziranja u ljudi su ograničeni. Nije bilo smrtnih ishoda i bolesnici su se oporavili. Nakon predoziranja nisu zabilježeni specifični znaci ni simptomi.

U slučaju predoziranja potrebno je pratiti bolesnika i primjenjivati standardne suportivne mjere. Budući da se lamivudin može odstraniti dijalizom, pri liječenju predoziranja može se koristiti kontinuirana hemodijaliza, iako nisu provedena ispitivanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analog nukleozida, ATK oznaka: J05AF05.

Mehanizam djelovanja

Lamivudin je analog nukleozida koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV) i virusa hepatitisa B (HBV). Lamivudin se intracelularno metabolizira u aktivni lamivudin 5'-trifosfat. Njegov glavni način djelovanja ogleda se u destrukciji lanca reverzne transkriptaze virusa. Trifosfat je selektivni inhibitor replikacije HIV-1 i HIV-2 *in vitro*. Djeluje i protiv zidovudin-rezistentnih kliničkih izolata HIV-a. Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: abakavir, didanozin, nevirapin i zidovudin).

Rezistencija

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta je varijanta prisutna *in vitro* kao i u HIV-1 zaraženih bolesnika koji primaju antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin. Mutanti M184V imaju značajno smanjenu osjetljivost na lamivudin i smanjeni kapacitet replikacije virusa *in vitro*. *In vitro* studije pokazuju da zidovudin-rezistentni izolati virusa mogu postati osjetljivi na zidovudin istodobno kada postanu rezistentni na lamivudin. Međutim kliničko značenje ovog nalaza nije definirano.

Rezultati testova *in vitro* sugeriraju da nastavak primjene lamivudina u antiretrovirusnom liječenju, unatoč razvoju M184V, može osigurati rezidualnu antiretrovirusnu aktivnost (najvjerojatnije putem smanjene virulentnosti). Klinički značaj navedenog nalaza nije utvrđen; klinički podaci su oskudni i onemogućavaju pouzdane zaključke. U svakom slučaju, preferira se započinjanje liječenja osjetljivim inhibitorima nukleozidne reverzne transkriptaze u odnosu na nastavak liječenja lamivudinom. Stoga se nastavak liječenja lamivudinom, unatoč pojavi M184V mutacija, treba razmotriti samo u slučajevima kada nisu dostupni drugi aktivni inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze.

Križna rezistencija koju prenosi M184V RT ograničena je na skupinu inhibitora nukleozida. Zidovudin i stavudin održavaju antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin. Abakavir održava antiretrovirusno djelovanje protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin koji imaju samo mutaciju M184V. Mutant M184V RT pokazuje gotovo četverostruko smanjenje osjetljivosti na didanozin, ali kliničko značenje tog nalaza nije poznato. Testovi osjetljivosti *in vitro* nisu standardizirani i rezultati mogu varirati ovisno o primijenjenoj metodi.

Lamivudin pokazuje nisku citotoksičnost prema perifernim limfocitima, prema diferenciranim linijama limfocita i monocita – makrofaga i prema brojnim pretečama stanica koštane srži u *in vitro* uvjetima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima lamivudin je u kombinaciji sa zidovudinom smanjio broj kopija HIV-1 virusa i povećao broj CD4 stanica. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da ova kombinacija lijekova značajno smanjuje rizik od progresije bolesti i mortaliteta.

U kliničkim je ispitivanjima dokazano da kombinacija lamivudina i zidovudina odgađa pojavu zidovudin-rezistentnih izolata u osoba koje ranije nisu dobivale nikakvu antiretrovirusnu terapiju.

Lamivudin se široko primjenjuje kao jedan od lijekova u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima iste skupine (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze) ili drugih skupina (inhibitori proteaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze).

Dokazi iz kliničkih ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima koji su primali lamivudin zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima (abakavirom, nevirapinom/efavirenzom ili zidovudinom) pokazali su da je profil rezistencije primijećen u pedijatrijskih bolesnika sličan onome zabilježenome u odraslih s obzirom na otkrivene genotipske supstitucije i njihovu relativnu učestalost.

U djece koja su u kliničkim ispitivanjima primala oralnu otopinu lamivudina istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku oralne otopine virusna rezistencija razvila se češće nego u djece koja su primala tablete (vidjeti opis kliničkog iskustva u pedijatrijskoj populaciji (ispitivanje ARROW) i dio 5.2).

Kombinacija antiretrovirusnih lijekova koja sadržava lamivudin pokazala se djelotvornom u bolesnika koji prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove kao i u bolesnika kojima su izolirani virusi s mutacijama M184V.

I dalje se ispituje odnos između osjetljivosti HIV-a na lamivudin *in vitro* i kliničkog odgovora na terapiju koja sadržava lamivudin.

Lamivudin u dozi od 100 mg jedanput na dan pokazao se učinkovitim u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom hepatitis B infekcijom (za detalje o kliničkim ispitivanjima, vidjeti upute za propisivanje lijeka Zeffix). Međutim, za liječenje HIV infekcije djelotvorna je jedino doza od 300 mg na dan (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima).

Nisu provedena posebna ispitivanja lamivudina u bolesnika koji su istodobno zaraženi i HIV-om i HBV-om.

Doziranje jedanput na dan (300 mg jedanput na dan): kliničko je ispitivanje pokazalo da primjena lijeka Epivir jedanput na dan nije inferiorna primjeni dvaput na dan. Ti su rezultati dobiveni pri ispitivanju populacije koja do tada nije bila liječena antiretrovirusnom terapijom, tj. najvećim se dijelom radilo o asimptomatskim bolesnicima zaraženima HIV-om (CDC stadij A).

Pedijatrijska populacija: U sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima zaraženima HIV-om provedena je randomizirana usporedba režima

primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na režim primjene dvaput na dan. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006.). Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan, 669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Važno je napomenuti da iz tog ispitivanja nisu bili dostupni klinički podaci za djecu mlađu od 1 godine. Rezultati su sažeto prikazani u sljedećoj tablici:

Virološki odgovor na temelju plazmatske razine HIV-1 RNK manje od 80 kopija/ml u 48. tjednu i 96. tjednu nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW (analiza prema opaženome)

	Dvaput na dan N (%)	Jedanput na dan N (%)
0. tjedan (nakon ≥ 36 tjedana liječenja)		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
48. tjedan		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
96. tjedan		
HIV-1 RNK u plazmi <80 kopija/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-2,3% (95% CI -9,3% do +4,7%), p=0,52	

U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju (PENTA 15) četvero ispitanika mlađih od 12 mjeseci s kontroliranim virusnim opterećenjem bilo prebačeno s oralne otopine abakavir plus lamivudin dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan. Tri su ispitanika imala nemjerljivo virusno opterećenje, a jedan je imao plazmatsku razinu HIV-RNK od 900 kopija/ml u 48. tjednu. U tih ispitanika nisu primijećeni nikakvi sigurnosni problemi.

Prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12%, pokazalo se da je skupina koja je primala abakavir + lamivudin jedanput na dan bila neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, s obzirom na primarnu mjeru ishoda od <80 kopija/ml u 48. tjednu, ali i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), kao i sve druge ispitivane granične vrijednosti (<200 kopija/ml, <400 kopija/ml, <1000 kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nije ukazala na značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrđivali neinferiornost neovisno o metodi analize.

U vrijeme randomizacije za primjenu lijeka jedanput odnosno dvaput na dan (0. tjedan), bolesnici koji su primali lijek u obliku tableta imali su višu stopu supresije virusnog opterećenja od onih koji su u bilo kojem trenutku primali bilo koju otopinu. Ove su razlike opažene u svakoj pojedinoj ispitivanoj dobnoj skupini. Ta razlika u stopama supresije između tableta i otopina održala se sve do 96. tjedna uz

doziranje jedanput na dan.

Udio ispitanika s HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW: analiza podskupina prema formulaciji lijeka

	Dvaput na dan HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml: n/N (%)	Jedanput na dan HIV-1 RNK u plazmi < 80 kopija/ml: n/N (%)
0. tjedan (nakon 36 tjedana liječenja)		
Bilo koja otopina u bilo kojem trenutku	14/26 (54)	15/30 (50)
Samo tablete tijekom cjelokupnog liječenja	236/305 (77)	222/305 (73)
96. tjedan		
Bilo koja otopina u bilo kojem trenutku	13/26 (50)	17/30 (57)
Samo tablete tijekom cjelokupnog liječenja	221/300 (74)	213/301 (71)

Provedene su analize genotipske rezistencije na uzorcima s količinom HIV-1 RNK u plazmi > 1000 kopija/ml. Otkriveno je više slučajeva rezistencije među bolesnicima koji su primali lamivudin oralnu otopinu u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku otopine u odnosu na one koji su primali slične doze u obliku tableta. To je u skladu s nižim stopama virusne supresije opaženima u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lamivudin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih normalno je između 80 i 85%. Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost vremena (t_{max}) do maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) iznosi oko jedan sat. Na temelju podataka ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, pri terapijskoj dozi od 150 mg dvaput na dan, srednja vrijednost (CV) u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} i C_{min} lamivudina u plazmi iznose 1,2 µg/ml (24%), odnosno 0,09 µg/ml (27%). Srednja vrijednost (CV) AUC tijekom intervala doziranja od 12 sati je 4,7 µg.h/ml (18%). Pri terapijskoj dozi od 300 mg jedanput na dan, srednja vrijednost (CV) C_{max} (u stanju dinamičke ravnoteže) iznosi 2,0 µg/ml (26%), C_{min} iznosi 0,04 µg/ml (34%), a 24 satni AUC 8,9 µg.h/ml (21%).

Istovremena primjena lamivudina s hranom odgađa t_{max} i smanjuje C_{max} (smanjuje se do 47%). Međutim to ne utječe na apsorbiranu količinu lamivudina (na osnovi AUC).

Ne očekuje se da bi primjena zdrobljenih tableta s malom količinom polutekuće hrane ili tekućine mogla utjecati na farmaceutsku kvalitetu pa se stoga ne očekuje da bi mogla promijeniti klinički učinak. Ovaj se zaključak temelji na fizičko-kemijskim i farmakokinetičkim podacima pod pretpostavkom da bolesnik zdrobi i prenese 100% tablete i odmah je proguta.

Istodobna primjena zidovudina dovodi do 13% veće izloženosti zidovudinu i 28% porasta vršnih razina u plazmi. Budući da se smatra da to nije značajno za sigurnost bolesnika, nije potrebna prilagodba doze.

Distribucija

U ispitivanjima je dokazano da je pri intravenoznoj primjeni srednji volumen raspodjele 1,3 l/kg i da je poluvrijeme eliminacije 5 -7 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, i odvija se pretežno renalnim klirensom (> 70%), putem organskog kationskog transportnog sustava.

U terapijskom rasponu doziranja lamivudin ima linearnu farmakokinetiku i slabo se veže na albumin, glavni protein u plazmi (<16 – 36% na serumski albumin u *in vitro* ispitivanjima).

Oskudni podaci pokazuju da lamivudin prodire u SŽS i ulazi u cerebrospinalnu tekućinu. Srednji omjer koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 0,12. Nisu poznati pravi razmjeri prolaska niti njihov utjecaj na kliničku djelotvornost.

Biotransformacija

Aktivni metabolit, intracelularni lamivudin trifosfat, ima produljeni poluživot u stanici (16 do 19 sati) u usporedbi s poluživotom lamivudina u plazmi (5 do 7 sati). U 60 odraslih zdravih dobrovoljaca dokazano je da je farmakokinetika lijeka Epivir u stanju ravnoteže, u dozi od 300 mg jedanput na dan, ekvivalentna lijeku Epivir u dozi 150 mg dvaput na dan s obzirom na AUC_{24} i C_{max} intracelularnog trifosfata.

Lamivudin se pretežno izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega. Vjerojatnost metaboličke interakcije s drugim lijekovima je mala jer se lamivudin u vrlo maloj mjeri metabolizira u jetri (5-10%) i slabo veže na proteine plazme.

Eliminacija

Ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem bubrega pokazuju da poremećaj u funkciji bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Preporuke za određivanje doze u bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min dane su u odjeljku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Interakcija s trimetoprimom, sastojkom kotrimoksazola, uzrokuje 40% porast izloženosti lamivudinu u terapijskim dozama. To ne zahtijeva prilagodbu doze ako bolesnik ne pati od oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5 i 4.2). Treba pažljivo procijeniti potrebu istodobnog liječenja lamivudinom i kotrimoksazolom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Posebne populacije

Djeca: Apsolutna bioraspodjelivost lamivudina (približno 58-66%) bila je smanjena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina. U djece je primjena tableta istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku tableta dovela do viših plazmatskih vrijednosti AUC_{∞} i C_{max} lamivudina nego oralna otopina primijenjena istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima u obliku oralne otopine. Djeca koja primaju oralnu otopinu lamivudina sukladno preporučenom režimu doziranja postižu razinu izloženosti lamivudinu u plazmi koja je unutar raspona vrijednosti primijećenih u odraslih. Djeca koja primaju tablete lamivudina za peroralnu primjenu sukladno preporučenom režimu doziranja postižu više razine izloženosti lamivudinu u plazmi nego djeca koja primaju oralnu otopinu jer se tabletama primjenjuju veće doze u mg/kg, a uz to tablete imaju i veću bioraspodjelivost (vidjeti dio 4.2). Pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja oralne otopine i tableta pokazala su da doziranje jedanput na dan dovodi do jednake vrijednosti AUC_{0-24} kao i primjena jednake ukupne dnevne doze u režimu doziranja dvaput na dan.

Farmakokinetički podaci u bolesnika u dobi ispod 3 mjeseca su oskudni. U novorođenčadi u dobi od tjedan dana smanjen je oralni klirens lamivudina u usporedbi sa starijom djecom, vjerojatno zbog nezrele funkcije bubrega i varijabilne apsorpcije. Stoga je, kako bi se postigla izloženost slična onoj u

odraslih i starije djece, prikladna doza za novorođenčad 4 mg/kg/dan. Procjene glomerularne filtracije ukazuju da u cilju postizanja izloženosti slične onoj u odraslih i starije djece, prikladna doza za djecu u dobi od 6 tjedana i više može iznositi 8 mg/kg/dan.

Farmakokinetički podaci dobiveni su u 3 farmakokinetička ispitivanja (PENTA 13, PENTA 15 i farmakokinetičko podispitivanje u sklopu ispitivanja ARROW), u kojima su sudjelovala djeca mlađa od 12 godina. Ti su podaci prikazani u tablici u nastavku:

Sažetak plazmatske vrijednosti AUC(0-24) (µg.h/ml) lamivudina u stanju dinamičke ravnoteže i statističke usporedbe peroralne primjene jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan u svim ispitivanjima

Ispitivanje	Dobna skupina	Lamivudin 8 mg/kg jedanput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Lamivudin 4 mg/kg dvaput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Usporedba primjene jedanput naspram dvaput na dan –omjer geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% CI)
Farmakokinetičko podispitivanje u ispitivanju ARROW 1. dio	3-12 godina (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2-12 godina (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3-36 mjeseci (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

U ispitivanju PENTA 15, geometrijska srednja vrijednost AUC(0-24) lamivudina u plazmi (95% CI) u četiri ispitanika mlađa od 12 mjeseci koja su s režima primjene dvaput na dan prešla na režim primjene jedanput na dan (vidjeti dio 5.1) iznosila je 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml uz doziranje jedanput na dan te 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml uz doziranje dvaput na dan.

Trudnoća: Nakon peroralne primjene farmakokinetika lamivudina u kasnoj trudnoći bila je slična kao i u žena koje nisu bile trudne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim studijama na životinjama lamivudin primijenjen u visokim dozama nije uzrokovao oštećenja niti jednog organa. Pri najvišim dozama primijećen je manji učinak na pokazatelje funkcije jetre i bubrega uz povremeno smanjenje težine jetre. Zabilježeni klinički značajni učinci bili su smanjenje broja eritrocita i neutropenija.

Lamivudin se u bakterijskim testovima nije pokazao mutagenim, ali je kao i mnogi drugi analozi nukleozida pokazao aktivnost u citogenetskim testovima *in vitro* i testu limfoma miševa. U *in vivo* ispitivanjima u dozama koje dovode do koncentracija u plazmi koje su 40 -50 puta više nego predviđene kliničke koncentracije lamivudin nije pokazao genotoksičnost. Budući da se mutageni

učinak *in vitro* ne može potvrditi *in vivo* testovima, zaključeno je da lamivudin ne bi trebao predstavljati genotoksičnu opasnost za bolesnika.

U ispitivanjima transplacentarne genotoksičnosti na majmunima uspoređivan je zidovudin sam i u kombinaciji s lamivudinom i to u dozama izloženosti koje su bile ekvivalentne humanim dozama. Ispitivanje je pokazalo da su fetusi izloženi kombinaciji lijekova *in utero* podnijeli viši stupanj DNK inkorporacije analoga nukleozida u više različitih fetalnih organa te je u njih dokazan veći broj skraćenih telomera nego kod onih koji su bili izloženi samo zidovudinu. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati dugoročnih studija karcinogenosti u miševa i štakora nisu pokazali da lamivudin ima karcinogeni potencijal relevantan za ljude.

Ispitivanje plodnosti na štakorima pokazalo je da lamivudin ne utječe na plodnost mužjaka ni ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza 20% w/v (3 g/15ml)
metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
citrarna kiselina, bezvodna
propilenglikol
natrijev citrat
umjetna aroma jagode
umjetna aroma banane
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Oralnu otopinu treba baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije sadrže 240 ml oralne otopine u bijeloj bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Pakiranje također sadrži polietilenski nastavak za štrcaljku, štrcaljku od 10 ml za oralno doziranje od polipropilenske cijevi (sa oznakama za ml) i polietilenskim klipom.

Štrcaljka za oralno doziranje priložena je za precizno mjerenje propisane doze oralne otopine. Upute za primjenu su uključene u pakiranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. kolovoza 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete:

Glaxo Operations UK Limited
(posluje kao Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Ujedinjeno Kraljevstvo.

ili

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

Oralna otopina:

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

Glaxo Operations UK Ltd
(posluje kao GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road, Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU SA 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (150 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 150 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
tablete s razdjelnom crtom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

epivir 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU SA 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (150 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 150 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
tablete s razdjelnom crtom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE SA 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (150 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 150 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

epivir 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 150 mg tablete

lamivudin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU S ORALNOM OTOPINOM

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 10 mg/ml oralna otopina
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml otopine za oralnu otopinu sadrži 10 mg lamivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek također sadrži šećer, konzervanse: metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj bočice:
240 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

epivir 10 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU S ORALNOM OTOPINOM

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 10 mg/ml oralna otopina
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml otopine za oralnu otopinu sadrži 10 mg lamivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek također sadrži šećer, konzervanse: metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj bočice:
240 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
KUTIJA ZA BOČICU SA 30 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (300 mg)**

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 300 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži
300 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

epivir 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA ZA BOČICU SA 30 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 300 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži
300 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE SA 30 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 300 mg filmom obložene tablete
lamivudin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži
300 mg lamivudina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/015/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

epivir 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Epivir 300 mg tablete

lamivudin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Epivir 150 mg filmom obložene tablete *lamivudin*

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Epivir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir
3. Kako uzimati Epivir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Epivir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Epivir i za što se koristi

Epivir se primjenjuje za liječenje infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih bolesnika i djece.

Djelatna tvar u lijeku Epivir je lamivudin. Epivir je tip lijeka poznat kao antiretrovirusni lijek. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze*.

Epivir ne može potpuno izliječiti infekciju HIV-om; smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Istodobno povećava broj CD4 stanica u Vašoj krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u pružanju podrške organizmu u obrani od infekcija.

Ne reagiraju svi jednako na liječenje lijekom Epivir. Liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir

Nemojte uzimati Epivir:

- ako ste **alergični** na lamivudin ili neki drugi sastojak lijeka Epivir (*naveden u dijelu 6*).

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se to odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Epivir

Rizik od pojave ozbiljnih nuspojava povećan je u nekih ljudi koji uzimaju Epivir ili neku drugu kombiniranu terapiju za HIV. Morate biti svjesni da je rizik povećan:

- ako ste ikad imali neku **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju hepatitisom B, nemojte prestati uzimati Epivir prije nego što Vam to savjetuje liječnik jer se hepatitis može vratiti)
- ako ste izrazito **pretili** (a posebno ako ste žena)

- **ako imate ili ako Vaše dijete ima problema s bubrezima**, liječnik može promijeniti dozu lijeka.
Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se nešto od toga odnosi na Vas. Možda ćete trebati dodatne preglede, uključujući i krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. **Pogledajte dio 4. za dodatne informacije.**

Pazite na pojavu važnih simptoma

U nekih se ljudi koji uzimaju lijekove za infekciju HIV-om mogu razviti i druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Trebate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima dok uzimate Epivir.

Pročitajte „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za bolesnike s HIV-om“ u dijelu 4 ove upute.

Zaštitite druge ljude

Infekcija HIV-om širi se spolnim putem s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Drugi lijekovi i Epivir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koje druge lijekove, odnosno ako ste ih uzimali nedavno, uključujući i biljne lijekove ili lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Ne zaboravite liječniku ili ljekarniku reći da ste počeli uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Epivir.

Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Epivir:

- lijekovi koji sadrže sorbitol (obično tekućine) i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om ili hepatitisom B**)
- emtricitabin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om**)
- visoke doze antibiotika **kotrimoksazola**.
- kladribin (koji se primjenjuje za liječenje leukemije srpastih stanica).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova.

Trudnoća

Ako ste trudni, ostanete trudni ili planirate trudnoću, razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Epivir za Vas i Vaše dijete.

Epivir i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. **Ako ste Epivir uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Žene koje su HIV-pozitivne ne smiju dojit jer se infekcija HIV-om može majčinim mlijekom prenijeti na dijete.

Mala količina sastojaka lijeka Epivir također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dođite ili razmišljate o dojenju:

Odmah se javite svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Epivir utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Epivir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tabletu progutajte s vodom. Epivir se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Ako tabletu ne možete progutati cijelu, možete je zdrobiti i pomiješati s manjom količinom hrane ili pića te odmah uzeti cijelu dozu.

Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom

Epivir pomaže u kontroli Vašeg stanja. Morate ga uzimati svaki dan da biste spriječili pogoršanje bolesti. Ipak, mogu se javiti infekcije i bolesti povezane s infekcijom HIV-om.

Budite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Epivir ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Koliko tableta uzeti

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine najmanje 25 kg:

Uobičajena doza lijeka Epivir je 300 mg na dan. Može se uzeti ili kao jedna tableta od 150 mg dvaput na dan (s razmakom od približno 12 sati između doza) ili kao dvije tablete od 150 mg jedanput na dan, sukladno savjetu liječnika.

Djeca tjelesne težine najmanje 20 kg, ali manje od 25 kg:

Uobičajena doza lijeka Epivir je 225 mg na dan. Može se primijeniti kao 75 mg (pola tablete od 150 mg) ujutro i 150 mg (jedna cijela tableta od 150 mg) navečer ili kao 225 mg (jedna i pol tableta od 150 mg) jedanput na dan, sukladno savjetu liječnika.

Djeca tjelesne težine najmanje 14 kg, ali manje od 20 kg:

Uobičajena doza lijeka Epivir je 150 mg na dan. Može se primijeniti kao 75 mg (pola tablete od 150 mg) dvaput na dan (s razmakom od približno 12 sati između doza) ili kao 150 mg (jedna tableta od 150 mg) jedanput na dan, sukladno savjetu liječnika.

Za liječenje djece starije od 3 mjeseca ili ljudi koji trebaju manju dozu od uobičajene ili koji ne mogu uzimati tablete dostupna je oralna otopina.

Ako imate ili ako Vaše dijete ima problema s bubrezima, može biti potrebno promijeniti dozu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se to odnosi na Vas ili Vaše dijete.

Ako ste uzeli više lijeka Epivir nego što ste trebali

Mala je vjerojatnost ozbiljnijih problema u bolesnika koji su slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Epivir. Ako ste uzeli preveliku dozu, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Epivir

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite te nastavite s liječenjem na uobičajen način. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako lijek uzimate zbog infekcije HIV-om, teško je reći je li neki simptom nuspojava lijeka Epivir ili drugih lijekova koje uzimate ili se radi o simptomu same bolesti. **Zato je vrlo važno s liječnikom razgovarati o svim promjenama u zdravstvenom stanju.**

Uz nuspojave lijeka Epivir spomenute u daljnjem tekstu mogu se razviti i druga stanja tijekom primjene kombinirane terapije za HIV.

Važno je pročitati informacije u nastavku teksta pod naslovom „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV“.

Česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10** ljudi:

- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bolovi u želucu
- umor, nedostatak energije
- vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- općenito se osjećate loše
- bol i nelagoda u mišićima
- bol u zglobovima
- teškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- kašalj
- nadraženi nos ili curenje iz nosa
- osip
- gubitak kose (*alopecija*).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 100** ljudi:

Manje česte nuspojave koje se mogu otkriti krvnim pretragama su:

- smanjen broj stanica uključenih u zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 1000** ljudi:

- ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oticanje lica, jezika ili grla, što može izazvati teškoće s gutanjem ili disanjem
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva

- jetreni poremećaji, poput žutice, povećane ili masne jetre, upale (*hepatitis*).

Rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- povišena vrijednost enzima amilaze.

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10 000** ljudi:

- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)
- osjećaj trnjenja ili ukočenosti ruku, nogu, šaka ili stopala.

Vrlo rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- zatajenje koštane srži u stvaranju novih crvenih krvnih stanica (*aplazija crvenih krvnih stanica*).

Ako primijetite nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako neka nuspojava postane teža ili zabrinjavajuća ili primijetite neku nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV

Kombinirana terapija koja sadrži Epivir može uzrokovati razvoj drugih bolesti i stanja tijekom liječenja HIV-a.

Stare infekcije mogu se razbuktati

Ljudi s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav i skloniji su razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističkih infekcija). Kad ti ljudi započnu liječenje, mogu se ponovo javiti stare prikrivene infekcije i uzrokovati simptome upale. Te simptome vjerojatno uzrokuje imunološki sustav koji postaje jači kako bi se tijelo počelo boriti s infekcijama.

Nakon što ste započeli uzimati lijek za liječenje Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se također pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje nastaje kada imunološki sistem napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i kreće se prema trupu tijela, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, javite se odmah svom liječniku kako bi dobili potrebno liječenje.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Epivir:

Odmah se javite svom liječniku. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Možete imati probleme s kostima

Kod nekih se ljudi koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV javlja *osteonekroza*, stanje u kojem dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kost. Ta će se bolest prije javiti kod ljudi:

- koji duže vrijeme uzimaju kombiniranu terapiju
- koji također uzimaju protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- koji piju alkohol
- čiji je imunološki sustav jako oslabljen
- koji su pretili.

Simptomi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- bolove (posebno u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako primijetite neki od tih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Epivir

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“.

Epivir se ne smije čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Epivir sadrži

Djelatna tvar je lamivudin.

Tablete također sadrže sljedeće pomoćne tvari:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (bez glutena), magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid, makrogol, polisorbat 80.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Epivir izgleda i sadržaj pakiranja

Epivir 150 mg filmom obložene tablete su dostupne u bijelim polietilenskim bočicama ili blister pakiranjima koje sadrže 60 tableta. Filmom obložene tablete su bijele, u obliku dijamanta, s razdjelnom crtom i s utisnutom oznakom „GXCJ7“ na obje strane.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač

Glaxo Operations UK Limited
(posluje kao Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Ujedinjeno Kraljevstvo

ili

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

Nositelj odobrenja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Epivir 10 mg/ml oralna otopina *lamivudin*

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Epivir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir
3. Kako uzimati Epivir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Epivir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Epivir i za što se koristi

Epivir se primjenjuje za liječenje infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih bolesnika i djece.

Djelatna tvar u lijeku Epivir je lamivudin. Epivir je tip lijeka poznat kao antiretrovirusni lijek. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze*.

Epivir ne može potpuno izliječiti infekciju HIV-om; smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Istodobno povećava broj CD4 stanica u Vašoj krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u pružanju podrške organizmu u obrani od infekcija.

Ne reagiraju svi jednako na liječenje lijekom Epivir. Liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir

Nemojte uzimati Epivir:

- ako ste **alergični** na lamivudin ili neki drugi sastojak Epivir oralne otopine (*naveden u dijelu 6.*).

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se to odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Epivir

Rizik od pojave ozbiljnih nuspojava povećan je u nekih ljudi koji uzimaju Epivir ili neku drugu kombiniranu terapiju za HIV. Morate biti svjesni da je rizik povećan:

- ako ste ikad imali neku **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju hepatitisom B, nemojte prestati uzimati Epivir prije nego što Vam to savjetuje liječnik jer se hepatitis može vratiti)
- ako ste izrazito **pretili** (a posebno ako ste žena)

- **ako imate ili ako Vaše dijete ima problema s bubrezima**, liječnik može promijeniti dozu lijeka.
Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se nešto od toga odnosi na Vas. Možda ćete trebati dodatne preglede, uključujući i krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. **Pogledajte dio 4. za dodatne informacije.**

Pazite na pojavu važnih simptoma

U nekih se ljudi koji uzimaju lijekove za infekciju HIV-om mogu razviti i druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Trebate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima dok uzimate Epivir.

Pročitajte „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za bolesnike s HIV-om“ u dijelu 4 ove upute.

Zaštitite druge ljude

Infekcija HIV-om širi se spolnim putem s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Drugi lijekovi i Epivir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koje druge lijekove, odnosno ako ste ih uzimali nedavno, uključujući i biljne lijekove ili lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Ne zaboravite liječniku ili ljekarniku reći da ste počeli uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Epivir.

Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Epivir:

- lijekovi koji sadrže sorbitol (obično tekućine) i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om ili hepatitisa B**)
- emtricitabin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om**)
- visoke doze antibiotika **kotrimoksazola**
- kladribin (koji se primjenjuje za liječenje leukemije srpastih stanica).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova.

Trudnoća

Ako ste trudni, ostanete trudni ili planirate trudnoću, razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Epivir za Vas i Vaše dijete.

Epivir i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. **Ako ste Epivir uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Žene koje su HIV-pozitivne ne smiju dojiti jer se infekcija HIV-om može majčinim mlijekom prenijeti na dijete.

Mala količina sastojaka lijeka Epivir također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju:

Odmah se javite svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Epivir utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Epivir oralne otopine

Ako ste dijabetičar, imajte na umu da svaka doza (150 mg=15 ml) sadrži 3 g šećera.

Epivir sadrži saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom. Saharozu može biti opasna za zube.

Epivir također sadrži i konzervanse (parahidroksibenzoati) koji mogu izazvati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti).

3. Kako uzimati Epivir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Epivir se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom

Epivir pomaže u kontroli Vašeg stanja. Morate ga uzimati svaki dan da biste spriječili pogoršanje bolesti. Ipak, mogu se javiti infekcije i bolesti povezane s infekcijom HIV-om.

Budite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Epivir ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Koliku dozu uzeti

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine najmanje 25 kg

Uobičajena doza lijeka Epivir je 30 ml (300 mg) na dan. Može se uzeti kao 15 ml (150 mg) dvaput na dan (s razmakom od približno 12 sati između doza) ili kao 30 ml (300 mg) jedanput na dan.

Djeca od navršena 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 25 kg

Doza ovisi o tjelesnoj težini djeteta. Uobičajena doza lijeka Epivir je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvaput na dan (s razmakom od približno 12 sati između doza) ili 1 ml/kg (10 mg/kg) jedanput na dan.

Za precizno određivanje doze, koristite štrcaljku za oralno doziranje koja je priložena u pakiranju.

1. **Skinite zatvarač s bočice.** Čuvajte ga na sigurnom.
2. Držite bočicu čvrsto. **Ugurajte plastični nastavak u grlo bočice.**
3. **Stavite štrcaljku čvrsto u adapter.**
4. Okrenite bočicu naopako.
5. **Izvučite klip štrcaljke** dok štrcaljka ne sadrži prvu polovicu Vaše pune doze.
6. Okrenite bočicu u ispravan položaj prema gore. **Skinite štrcaljku** iz nastavka.
7. **Stavite štrcaljku u usta**, tako da vrh štrcaljke dodiruje unutrašnju stranu Vašeg obraza. **Polako gurajte klip**, omogućujući vrijeme za gutanje. **Nemojte** gurati prejako niti špricati otopinu u stražnju stranu grla jer bi moglo doći do gušenja.
8. **Ponovite korake 3-7** na isti način dok ne uzmete cijelu dozu. *Na primjer, ako Vaša doza iznosi 15 ml, morate uzeti 1 i pol štrcaljku punu lijeka.*

9. **Izvadite štrcaljku iz boce i operite** je u čistoj vodi. Neka se potpuno osuši prije nego je koristite ponovno.
10. **Zatvorite bočicu čvrsto** sa zatvaračem, ostavljajući nastavak na mjestu.

Ako imate ili ako Vaše dijete ima problema s bubrezima, može biti potrebno promijeniti dozu. **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako se to odnosi na Vas ili Vaše dijete.

Ako ste uzeli više lijeka Epivir nego što ste trebali

Mala je vjerojatnost ozbiljnijih problema u bolesnika koji su slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Epivir. Ako ste uzeli preveliku dozu, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Epivir

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite te nastavite s liječenjem na uobičajen način. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako lijek uzimate zbog infekcije HIV-om, teško je reći je li neki simptom nuspojava lijeka Epivir ili drugih lijekova koje uzimate ili se radi o simptomu same bolesti. **Zato je vrlo važno s liječnikom razgovarati o svim promjenama u zdravstvenom stanju.**

Uz nuspojave lijeka Epivir spomenute u daljnjem tekstu mogu se razviti i druga stanja tijekom primjene kombinirane terapije za HIV.

Važno je pročitati informacije u nastavku teksta pod naslovom „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV“.

Česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10** ljudi:

- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bolovi u želucu
- umor, nedostatak energije
- vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- općenito se osjećate loše
- bol i nelagoda u mišićima
- bol u zglobovima
- teškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- kašalj
- nadražen nos ili curenje iz nosa
- osip
- gubitak kose (*alopecija*).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 100** ljudi:

Manje česte nuspojave koje se mogu otkriti krvnim pretragama su:

- smanjen broj stanica uključenih u zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 1000** ljudi:

- ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oticanje lica, jezika ili grla, što može izazvati teškoće s gutanjem ili disanjem
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva
- jetreni poremećaji, poput žutice, povećane ili masne jetre, upale (*hepatitis*).

Rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- povišena vrijednost enzima amilaze.

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10000** ljudi:

- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)
- osjećaj trnjenja ili ukočenosti ruku, nogu, šaka ili stopala.

Vrlo rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- zatajenje koštane srži u stvaranju novih crvenih krvnih stanica (*aplazija crvenih krvnih stanica*).

Ako primijetite nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako neka nuspojava postane teža ili zabrinjavajuća ili primijetite neku nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV

Kombinirana terapija koja sadrži Epivir može uzrokovati razvoj drugih bolesti i stanja tijekom liječenja HIV-a.

Stare infekcije mogu se razbuktati

Ljudi s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav i skloniji su razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističkih infekcija). Kad ti ljudi započnu liječenje, mogu se ponovo javiti stare prikrivene infekcije i uzrokovati simptome upale. Te simptome vjerojatno uzrokuje imunološki sustav koji postaje jači kako bi se tijelo počelo boriti s infekcijama.

Nakon što ste započeli uzimati lijek za liječenje Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se također pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje nastaje kada imunološki sistem napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i kreće se prema trupu tijela, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, javite se odmah svom liječniku kako bi dobili potrebno liječenje.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Epivir:

Odmah se javite svom liječniku. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Možete imati probleme s kostima

Kod nekih se ljudi koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV javlja *osteonekroza*, stanje u kojem dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kost. Ta će se bolest prije javiti kod ljudi:

- koji duže vrijeme uzimaju kombiniranu terapiju
- koji također uzimaju protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- koji piju alkohol
- čiji je imunološki sustav jako oslabljen
- koji su pretili.

Simptomi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- bolove (posebno u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako primijetite neki od tih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Epivir

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP“.

Baciti mjesec dana nakon prvog otvaranja.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Epivir sadrži

Djelatna tvar je lamivudin.

Oralna otopina također sadrži sljedeće pomoćne tvari: šećer (saharoza 3 g/15 ml), metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, bezvodnu citratnu kiselinu, natrijev citrat, propilenglikol, vodu, umjetnu aromu jagode i umjetnu aromu banane.

Ovaj lijek sadrži 300 mg propilenglikola u svakih 15 ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Epivir izgleda i sadržaj pakiranja

Epivir oralna otopina je dostupna u bijeloj bočici od polietilena koja sadrži 240 ml otopine. Štrcaljka za oralno doziranje i plastični nastavak za bočicu su uključeni u pakiranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač

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

Nositelj odobrenja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

Glaxo Operations UK Ltd
(posluje kao GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

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
vii.v.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Epivir 300 mg filmom obložene tablete *lamivudin*

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Epivir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir
3. Kako uzimati Epivir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Epivir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Epivir i za što se koristi

Epivir se primjenjuje za liječenje infekcija HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih bolesnika i djece.

Djelatna tvar u lijeku Epivir je lamivudin. Epivir je tip lijeka poznat kao antiretrovirusni lijek. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze*.

Epivir ne može potpuno izliječiti infekciju HIV-om; smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Istodobno povećava broj CD4 stanica u Vašoj krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u pružanju podrške organizmu u obrani od infekcija.

Ne reagiraju svi jednako na liječenje lijekom Epivir. Liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Epivir

Nemojte uzimati Epivir:

- ako ste **alergični** na lamivudin ili neki drugi sastojak lijeka Epivir (*naveden u dijelu 6*).

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se to odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Epivir

Rizik od pojave ozbiljnih nuspojava povećan je u nekih ljudi koji uzimaju Epivir ili neku drugu kombiniranu terapiju za HIV. Morate biti svjesni da je rizik povećan:

- ako ste ikad imali neku **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju hepatitisom B, nemojte prestati uzimati Epivir prije nego što Vam to savjetuje liječnik jer se hepatitis može vratiti)
- ako ste izrazito **pretili** (a posebno ako ste žena)

- **ako imate ili ako Vaše dijete ima problema s bubrezima**, liječnik može promijeniti dozu lijeka.
Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se nešto od toga odnosi na Vas. Možda ćete trebati dodatne preglede, uključujući i krvne pretrage, dok uzimate ovaj lijek. **Pogledajte dio 4. za dodatne informacije.**

Pazite na pojavu važnih simptoma

U nekih se ljudi koji uzimaju lijekove za infekciju HIV-om mogu razviti i druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Trebate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima dok uzimate Epivir.

Pročitajte „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za bolesnike s HIV-om“ u dijelu 4 ove upute.

Zaštitite druge ljude

Infekcija HIV-om širi se spolnim putem s nekim tko ima infekciju ili putem zaražene krvi (primjerice korištenjem zaraženih injekcijskih igala). HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Drugi lijekovi i Epivir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koje druge lijekove, odnosno ako ste ih uzimali nedavno, uključujući i biljne lijekove ili lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Ne zaboravite liječniku ili ljekarniku reći da ste počeli uzimati neki novi lijek za vrijeme terapije lijekom Epivir.

Sljedeći se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Epivir:

- lijekovi koji sadrže sorbitol (obično tekućine) i druge šećerne alkohole (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito
- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcija HIV-om ili hepatitisom B**)
- emtricitabin (koji se primjenjuju za liječenje **infekcije HIV-om**)
- visoke doze antibiotika **kotrimoksazola**.
- kladribin (koji se primjenjuje za liječenje leukemije srpastih stanica).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova.

Trudnoća

Ako ste trudni, ostanete trudni ili planirate trudnoću, razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i prednostima uzimanja lijeka Epivir za Vas i Vaše dijete.

Epivir i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. **Ako ste Epivir uzimali** tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Žene koje su HIV-pozitivne ne smiju dojiti jer se infekcija HIV-om može majčinim mlijekom prenijeti na dijete.

Mala količina sastojaka lijeka Epivir također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dođite ili razmišljate o dojenju:

Odmah se javite svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Epivir utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Epivir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tabletu progutajte s vodom. Epivir se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Ako tabletu ne možete progutati cijelu, možete je zdrobiti i pomiješati s manjom količinom hrane ili pića te odmah uzeti cijelu dozu.

Budite u redovnom kontaktu sa svojim liječnikom

Epivir pomaže u kontroli Vašeg stanja. Morate ga uzimati svaki dan da biste spriječili pogoršanje bolesti. Ipak, mogu se javiti infekcije i bolesti povezane s infekcijom HIV-om.

Budite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Epivir ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Koliko tableta uzeti

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine najmanje 25 kg:

Uobičajena doza je jedna tableta od 300 mg jedanput na dan.

Za liječenje djece od navršena 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 25 kg dostupna je i Epivir tableta od 150 mg.

Za liječenje djece starije od 3 mjeseca ili ljudi koji trebaju manju dozu od uobičajene ili koji ne mogu uzimati tablete dostupna je oralna otopina.

Ako imate problema s bubrezima, može biti potrebno promijeniti dozu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se to odnosi na Vas.

Ako ste uzeli više tableta Epivir nego što ste trebali

Mala je vjerojatnost ozbiljnijih problema u bolesnika koji su slučajno uzeli preveliku dozu lijeka Epivir. Ako ste uzeli preveliku dozu, javite se svom liječniku ili ljekarniku ili na odjel hitne pomoći najbliže bolnice i zatražite savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Epivir

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite te nastavite s liječenjem na uobičajen način. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako lijek uzimate zbog infekcije HIV-om, teško je reći je li neki simptom nuspojava lijeka Epivir ili drugih lijekova koje uzimate ili se radi o simptomu same bolesti. **Zato je vrlo važno s liječnikom razgovarati o svim promjenama u zdravstvenom stanju.**

Uz nuspojave lijeka Epivir spomenute u daljnjem tekstu mogu se razviti i druga stanja tijekom primjene kombinirane terapije za HIV.

Važno je pročitati informacije u nastavku teksta pod naslovom „Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV“.

Česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10** ljudi:

- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bolovi u želucu
- umor, nedostatak energije
- vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- općenito se osjećate loše
- bol i nelagoda u mišićima
- bol u zglobovima
- teškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- kašalj
- nadražen nos ili curenje iz nosa
- osip
- gubitak kose (*alopecija*).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 100** ljudi:

Manje česte nuspojave koje se mogu otkriti krvnim pretragama su:

- smanjen broj stanica uključenih u zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 1000** ljudi:

- ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oticanje lica, jezika ili grla, što može izazvati teškoće s gutanjem ili disanjem
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva
- jetreni poremećaji, poput žutice, povećane ili masne jetre, upale (*hepatitis*).

Rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- povišena vrijednost enzima amilaze.

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti kod **do 1 na 10.000** ljudi:

- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)
- osjećaj trnjenja ili ukočenosti ruku, nogu, šaka ili stopala.

Vrlo rijetka nuspojava koja se može otkriti krvnim pretragama je:

- zatajenje koštane srži u stvaranju novih crvenih krvnih stanica (*aplazija crvenih krvnih stanica*).

Ako primijetite nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako neka nuspojava postane teža ili zabrinjavajuća ili primijetite neku nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV

Kombinirana terapija koja sadrži Epivir može uzrokovati razvoj drugih bolesti i stanja tijekom liječenja HIV-a.

Stare infekcije mogu se razbuktati

Ljudi s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav i skloniji su razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističkih infekcija). Kad ti ljudi započnu liječenje, mogu se ponovo javiti stare prikrivene infekcije i uzrokovati simptome upale. Te simptome vjerojatno uzrokuje imunološki sustav koji postaje jači kako bi se tijelo počelo boriti s infekcijama.

Nakon što ste započeli uzimati lijek za liječenje Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se također pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje nastaje kada imunološki sistem napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ukoliko primijetite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i kreće se prema trupu tijela, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, javite se odmah svom liječniku kako bi dobili potrebno liječenje.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Epivir:

Odmah se javite svom liječniku. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Možete imati probleme s kostima

Kod nekih se ljudi koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV javlja *osteonekroza*, stanje u kojem dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kost. Ta će se bolest prije javiti kod ljudi:

- koji duže vrijeme uzimaju kombiniranu terapiju
- koji također uzimaju protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- koji piju alkohol
- čiji je imunološki sustav jako oslabljen
- koji su pretili.

Simptomi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- bolove (posebno u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite neki od tih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Epivir

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“.

Epivir se ne smije čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Epivir sadrži

Djelatna tvar je lamivudin.

Tablete također sadrže sljedeće pomoćne tvari:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (bez glutena), magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid, crni željezov oksid (E172), makrogol, polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Epivir izgleda i sadržaj pakiranja

Epivir 300 mg filmom obložene tablete su dostupne u bijelim polietilenskim bočicama ili blister pakiranjima koje sadrže 30 tableta. Filmom obložene tablete su sive, u obliku dijamanta s utisnutom oznakom „GXEJ7“ na jednoj strani.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač

Glaxo Operations UK Limited
(posluje kao Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Ujedinjeno Kraljevstvo
ili

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

Nositelj odobrenja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.