

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg lamivúdín.

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg lamivúdín.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 150 mg tafla inniheldur 0,378 mg natríum

Hver 300 mg tafla inniheldur 0,756 mg natríum

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla

Hvítar, demantslaga með deiliskoru og ígreyptri áletrun „GX CJ7“ á báðum hliðum.

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla

Gráar, demantslaga og með ígreyptri áletrun „GX EJ7“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epivir er ætlað sem hluti af samsettri retróveirulyfjameðferð, til meðhöndlunar á HIV-sýkingum hjá fullorðnum og börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð á HIV-sýktum einstaklingum.

Epivir má gefa með eða án matar.

Til að tryggja gjöf alls skammtsins er æskilegast að gleypa töflurnar án þess að mylja þær.

Epivir er einnig fáanlegt sem mixtúra fyrir börn eldri en þriggja mánaða sem eru innan við 14 kg að þyngd eða fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem skipta á milli lamivúdín mixtúru og lamivúdín taflna skulu fylgja ráðleggingum um skammta sem eru sértækar fyrir hvert lyfjaform (sjá kafla 5.2).

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflur er einnig hægt að mylja töflurnar og bæta út í lítið magn af hálffastri fæðu eða vökva, sem neytt skal að fullu strax (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir, unglingar og börn (sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd):

Ráðlagður skammtur af Epivir er 300 mg á dag. Skammtinn má gefa annaðhvort sem 150 mg tvisvar á dag eða 300 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

300 mg töflurnar eru eingöngu til notkunar einu sinni á dag.

Börn (innan við 25 kg að þyngd):

Mælt með skömmtun út frá þyngdarbilum fyrir Epivir töflur.

Börn sem eru ≥ 20 kg til < 25 kg að þyngd: Ráðlagður skammtur er 225 mg á dag. Hann má gefa annaðhvort sem 75 mg (hálf 150 mg töflu) að morgni og 150 mg (heila 150 mg töflu) að kvöldi, eða 225 mg (eina og hálf 150 mg töflu) einu sinni á dag.

Börn sem eru 14 til < 20 kg að þyngd: Ráðlagður skammtur er 150 mg á dag. Hann má gefa sem 75 mg (hálf 150 mg töflu) tvisvar á dag, eða 150 mg (heila 150 mg töflu) einu sinni á dag.

Börn þriggja mánaða og eldri: Það sem ekki er hægt að ná nákvæmri skömmtun með 300 mg töflunni án deiliskoru hjá þessum sjúklingahópi er mælt með notkun Epivir 150 mg taflna með deiliskoru og að viðeigandi leiðbeiningum um ráðlagða skammta sé fylgt.

Börn yngri en 3 mánaða: Þær takmörkuðu upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi nægja ekki til þess að hægt sé að setja fram ákveðnar skammtaráðleggingar (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru að breyta úr notkun tvisvar á dag í notkun einu sinni á dag skulu taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) u.þ.b. 12 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku tvisvar á dag og halda svo áfram að taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) á u.þ.b. 24 klst. fresti. Þegar breytt er aftur í notkun tvisvar á dag skulu sjúklingar taka ráðlagðan skammt til inntöku tvisvar á dag u.þ.b. 24 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir, hins vegar er ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar hjá þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga, svo sem skerðingar á nýrnastarfsemi og breytinga á blóðgildum.

Skert nýrnastarfsemi: Þéttni lamivúdíns eykst hjá sjúklingum með nokkuð til mikið skerta nýrnastarfsemi vegna minnkaðrar úthreinsunar. Þess vegna ætti að nota lausn til inntöku til að aðlaga skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín. (sjá töflur).

Ráðlagðar skammtastærðir – Fullorðnir, unglingar og börn (að minnsta kosti 25 kg að þyngd):

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Fyrsti skammtur	Viðhaldsskammtur
≥ 50	300 mg eða 150 mg	300 mg einu sinni á dag eða 150 mg tvisvar á dag
30 - < 50	150 mg	150 mg einu sinni á dag

< 30 Vegna þess að þörf er á minni skömmtum en 150 mg er mælt með að nota mixtúru, lausn.		
15 til <30	150 mg	100 mg einu sinni á dag
5 til <15	150 mg	50 mg einu sinni á dag
<5	50 mg	25 mg einu sinni á dag

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun á lamivúdíni hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Á grundvelli þeirrar ályktunar að samhengið á milli kreatínínúthreinsunar og lamivúdínúthreinsunar sé það sama hjá börnum og fullorðnum er ráðlagt að skammtar handa börnum með skerta nýrnastarfsemi séu minnkaðir skv. kreatínínúthreinsun í sömu hlutföllum og hjá fullorðnum. Epivir 10 mg/ml mixtúra, lausn getur verið hentugasta lyfjaformið til að ná ráðlögðum skammti hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi sem eru a.m.k. 3 mánaða og undir 25 kg að þyngd.

Ráðlagðar skammtastærðir – Börn að minnsta kosti þriggja mánaða og undir 25 kg að þyngd:

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Fyrsti skammtur	Viðhaldsskammtur
≥50	10 mg/kg eða 5 mg/kg	10 mg/kg einu sinni á dag eða 5 mg/kg tvisvar á dag
30 - < 50	5 mg/kg	5 mg/kg einu sinni á dag
15 - < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg einu sinni á dag
5 - < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg einu sinni á dag
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg einu sinni á dag

Skert lifrarstarfsemi: Gögn varðandi sjúklinga með nokkuð eða mikið skerta lifrarstarfsemi sýna að skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Með hliðsjón af þessum upplýsingum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með nokkuð eða mikið skerta lifrarstarfsemi, nema skert nýrnastarfsemi sé einnig til staðar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi meðferð með retróveirulyfjum minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Ekki er mælt með notkun á Epivir einu sér.

Skert nýrnastarfsemi: Loka helmingunartími lamivúdíns í plasma er lengri hjá sjúklingum með nokkuð eða mikið skerta nýrnastarfsemi vegna minni úthreinsunar og því þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.2).

Þríhliða nukleósíðameðferð: Greint hefur verið frá háu hlutfalli meðferðarbrests (virological failure) og framkomu ónæmis í upphafi meðferðar þegar lamivúdín var notað í samsettri meðferð, einu sinni á dag, með tenófóvírdísóproxílfúmarati og abacavíri eða með tenófóvírdísóproxílfúmarati og dídanósíni.

Tækifærissýkingar: Sjúklingar sem fá Epivir eða önnur retróveirulyf geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar ættu þess vegna að vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

Brisbólga: Mjög sjaldgæf dæmi eru um brisbólgu. Hins vegar er ekki ljóst hvort þessi tilfelli stöfuðu af retróveirulyfjameðferðinni eða undirliggjandi HIV-sjúkdómi. Meðferð með Epivir ber að stöðva samstundis ef vart verður við klínísk brisbólgu einkenni eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði: Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur: Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktara leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Liffrarsjúkdómar: Ef lamivúdíni er notað samhliða til meðferðar gegn HIV og HBV eru nánari upplýsingar, um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn lifrabólgu B, aðgengilegar í samantekt á eiginleikum Zeffix.

Sjúklingar sem hafa langvinna lifrabólgu B eða C og eru á samsettri retróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef meðferð með Epivir er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdíni meðferð er hætt (sjá samantekt á eiginleikum Zeffix).

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð (sjá kafla 4.8).

Börn: Í rannsókn, sem gerð var hjá börnum (sjá kafla 5.1 ARROW-rannsókn) var greint frá lægri tíðni veirubælingar og aukinni tíðni veiruónæmis hjá börnum sem fengu Epivir mixtúru, lausn borið saman við þau sem fengu töflur. Nota skal Epivir töflur fyrir börn alltaf þegar mögulegt er.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Milliverkanir: Epivir skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með að lamivúdín sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

Líkurnar á milliverkunum í tengslum við umbrot eru litlar vegna takmarkaðs umbrots og próteinbindingar í plasma og næstum algjörri nýrnaúthreinsunar.

Gjöf á 160 mg/800 mg af trímétóprími/súlfametoxazóli hafði í för með sér 40% aukningu á blóðþéttni lamivúdíns, vegna trímétóprím-þáttarins; súlfametoxazól-þátturinn hafði ekki áhrif. Hins vegar er ekki þörf á að aðlaga skammtastærðir lamivúdíns nema sjúklingur hafi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Lamivúdín hefur engin áhrif á lyfjahlvörf trímétópríms eða súlfametoxazóls. Ef samtímis notkun trímétópríms/súlfametoxazóls er ákveðin, þarf að fylgjast með sjúklingum. Forðast skal samtímis notkun á lamivúdín og háum skömmtum af trímétóprími/súlfametoxazóli við meðferð á *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu (PCP) og bogfrymblasótt (toxoplasmosis).

Hafa ber í huga hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf sem gefin eru samtímis, sérstaklega þegar brotthvarf á sér einkum stað með virkum útskilnaði um nýru með katjónaflutningskerfinu, t.d. trímétóprím. Önnur lyf (t.d. ranítidín, címetidín) eru aðeins að hluta til losuð með þessu kerfi og reyndust ekki hafa milliverkanir við lamivúdín. Núkleósíðahliðstæðurnar (t.d. dídanósín) líkt og zídóvúdín, eru ekki losaðar með þessum kerfum og eru ekki líklegar til þess að hafa milliverkanir við lamivúdín.

Væg hækkun á C_{max} (28%) fyrir zídóvúdín kom fram þegar lyfin voru gefin samtímis en hins vegar varð ekki marktæk breyting á heildarþéttninni (AUC). Zídóvúdín hefur engin áhrif á lyfjahlvörf lamivúdíns (sjá kafla 5.2).

Vegna skyldleika skal ekki gefa Epivir samhliða öðrum cýtidínhliðstæðum, svo sem emtrícítabíni. Epivir skal heldur ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín (sjá kafla 4.4). *In vitro* hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórýleringu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).

CYP 3A tekur ekki þátt í umbroti á lamivúdín. Því eru litlar líkur á milliverkunum við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessa kerfis (t.d. próteasa hemla).

Gjöf sorbitól lausnar (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) samhliða stökum 300 mg skammti af lamivúdín mixtúru, lausn leiddi til skammtaháðrar lækkunar á útsetningu (AUC_{∞}) fyrir lamivúdín sem var 14%, 32% og 36%, og lækkunar á C_{max} fyrir lamivúdín sem var 28%, 52% og 55% hjá fullorðnum. Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Epivir samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með osmótiska verkun (t.d. xylítól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um að nota retróveirulyf við meðferð HIV-sýkingar hjá barnshafandi konum og til að minnka hættu á beinu HIV-smiti til nýburans, skal hafa sem almenna reglu að taka tillit til bæði upplýsinga úr dýrarannsóknnum og klínískrar reynslu af notkun hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir með lamivúdíni hafa sýnt fram á aukin dauðsföll fósturvísa snemma á meðgöngu hjá kanínum, en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Lamivúdín hefur reynst fara yfir fylgju hjá konum.

Í yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu frá fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu frá öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hjá barnshafandi konum komu hvorki fram nein vansköpunarvaldandi áhrif né áhrif á fóstur/nýbura. Epivir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf er á því. Samkvæmt þessum upplýsingum er hætta á vansköpun hjá mönnum ólíkleg.

Fyrir sjúklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru meðhöndlaðir með lamivúdíni og verða síðan barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan getur hugsanlega komið upp aftur ef notkun lamivúdíns er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera: Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda, á misháu stigi, skemmdum á hvatberum. Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Eftir inntöku var lamivúdín skilið út í brjóstamjólki í svipuðum styrkleikum og finnst í sermi. Samkvæmt yfir 200 þörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingarnir ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar lamivúdíns hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða. Til þess að varna því að HIV-smit berist til barnsins ættu HIV-smitaðar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að lamivúdín hafði engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð á HIV-sjúkdómnum með Epivir.

Þær aukaverkanir sem hafa, a.m.k. hugsanlega, talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hlutleysiskyrningafæð og blóðleysi (bæði alvarleg í einstaka tilfellum), blóðflagnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: Skortur á rauðum blóðkornum

Efnaskipti og næring

Koma örsjaldan fyrir: Mjólkursýrublóðsýring.

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, svefnleysi

Koma örsjaldan fyrir: Útlægur taugakvilli (eða skyntruflanir í húð)

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Hósti, einkenni frá nefi

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði, uppköst, kviðverkir eða krampi, niðurgangur

Mjög sjaldgæfar: Brisbólga, hækkuð amýlasagildi í sermi

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Tímabundin hækkun lifrarensíma (AST, ALT)

Mjög sjaldgæfar: Lifrabólga

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, hárlós

Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur.

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Liðverkir, vöðvasjúkdómar

Mjög sjaldgæfar: Rákvöðvalýsa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta, slappleiki, hiti.

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegr og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

1.206 HIV-sýkt börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677), þar af fengu 669 abacavír og lamivúdín, annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Ekki komu fram aðrar aukaverkanir hjá börnum sem fengu lyfin annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Gjöf mjög hárra skammta af lamivúdíni í rannsóknum á bráðaviðbrögðum dýra leiddu ekki í ljós eitranir í einstökum líffærum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar inntöku of stórra skammta hjá mönnum. Engin dauðsföll áttu sér stað og sjúklingarnir náðu sér. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar slíkrar ofskömmunar.

Ef ofskömmun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmun, þó svo að það hafi ekki verið prófað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: núkleósíðahliðstæða, ATC-flokkur : J05AF05.

Verkunarháttur

Lamivúdín er núkleósíðahliðstæða með virkni gegn HIV og lifrabólguveiru B. Það er umbrotið innan frumna í virka hlutann lamivúdín-5-þrífosfat. Verkunin felst aðallega í því að loka keðjunni við HIV-bakritun. Þrífosfatið hefur sértæka hamlandi virkni gegn afritun á HIV-1 og HIV-2 *in vitro*. Það er einnig virkt gegn HIV-stofnum sem einangraðir hafa verið úr sjúklingum og eru ónæmir gegn zídóvúdíni. Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín, nevírapín og zídóvúdín).

Ónæmi

Ónæmi HIV-1 gegn lamivúdíni felur í sér M184V-amínósýrubreytingu nálægt virka hluta bakrita veirunnar. Þetta afbrigði verður til bæði *in vitro* og hjá HIV-1-sýktum sjúklingum sem fengið hafa retróveirulyfjameðferð með lamivúdíni. M184V-stökkbrigði sýna verulega skert næmi fyrir lamivúdíni og minni getu til eftirmyndunar *in vitro*. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að zídóvúdín-ónæmir veirustofnar geti orðið zídóvúdín-næmir um leið og þeir verða ónæmir gegn lamivúdíni. Hins vegar er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlitla retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum núkleósíða-bakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur núkleósíða-bakritahemill er til staðar.

Krossónæmi af völdum M184V-bakrita takmarkast við retróveirulyf í flokki núkleósíðahemla. Zídóvúdín og stavúdín halda retróveiruvirkni gegn HIV-1-stofnum sem ónæmir eru fyrir lamivúdíni. Abacavír heldur retróveiruvirkni sinni gegn lamivúdín-ónæmum HIV-1-stofnum sem einungis hafa M184V-stökkbreytingu. M184V-bakritastökkbrigðið sýnir innan við fjórfalda minnkun á næmi fyrir dídánósíni, en klínísk þýðing þessara niðurstæðna er ekki þekkt. Næmnispróf *in vitro* hafa ekki verið stöðluð og útkomur geta verið breytilegar í samræmi við aðferðafræðilega þætti.

Lamivúdín sýnir lítil frumudrepani áhrif á eítílfrumur í blóði, á stöðugar eítílfrumu- og einkjarna- gleypifrumulínur og á ýmsar beinmergs-forstigsfrumur *in vitro*.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að lamivúdín og zídóvúdín, notuð saman, dragi úr fjölda HIV-veira og auki fjölda CD4-frumna. Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að

lamivúdín, í samsettri meðferð með zídóvúdíni minnki marktækt hættuna á framgangi sjúkdómsins og dánartíðni.

Klínískar rannsóknir sýna að lamivúdín og zídóvúdín notuð saman tefja fyrir myndun zídóvúdín-ónæmra stofna hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður.

Lamivúdín hefur verið mikið notað sem liður í samsettum retróveirulyfjameðferðum með öðrum retróveirulyfjum í sama flokki (núkleósíða-bakritahemlum) eða öðrum flokki (próteasahemlum, bakritahemlum öðrum en núkleósíðum).

Gögn úr klínískum rannsóknum hjá börnum sem fengu lamivúdín með öðrum retróveirulyfjum (abacavír, nevirapín/efavírenz eða zídóvúdín) hafa sýnt að ónæmi sem sést hjá börnum er svipað og það sem sést hjá fullorðnum hvað varðar útskiptingar arfgerða sem greindar voru og hlutfallslega tíðni þeirra.

Börn sem fengu lamivúdín mixtúru, lausn samhliða með öðrum retróveirulyfjamixtúrum í klínískum rannsóknum þróuðu oftast veiruónæmi en börn sem fengu töflur (sjá lýsingu á klínískri reynslu hjá börnum (ARROW-rannsóknin) og kafla 5.2).

Samsettar retróveirulyfjameðferðir með lamivúdíni og fleiri lyfjum hafa reynst áhrifaríkar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður og jafnframt hjá sjúklingum sem sýktir eru af veirum með M184V-stökkbreytingum.

Enn er verið að rannsaka sambandið á milli næmni HIV-veira fyrir lamivúdíni *in vitro* og klínískri svörun við meðferð.

Lamivúdín 100 mg einu sinni á dag hefur einnig reynst áhrifaríkt við meðferð á langvinnri sýkingu af völdum lifrabólguveiru B hjá fullorðnum sjúklingum (frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir er að finna í lyfjaskrártextum fyrir Zeffix). Hins vegar hefur einungis 300 mg dagsskammtur af lamivúdíni (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) komið að gagni gegn HIV-sýkingu.

Lamivúdín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum sem sýktir eru af bæði HIV og lifrabólguveiru B.

Einn skammtur á dag (300 mg einu sinni á dag): Klínísk rannsókn hefur sýnt að meðferð með Epivir einu sinni á dag gefur ekki lakari árangur en meðferð með Epivir tvisvar á dag. Þessar niðurstöður fengust hjá hópi sjúklinga sem ekki höfðu fengið retróveirulyf áður. Þeir voru með HIV-sýkingu, en flestir án einkenna (CDC stig A).

Börn: Slembaður samanburður á meðferðaráætlun með skömmtun abacavírs og lamivúdíns annars vegar einu sinni á dag og hins vegar tvisvar á dag, var gerður í slembaðri, fjölsetra, samanburðarrannsókn hjá HIV-sýktum börnum. 1.206 börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677) og fengu ráðlagða skammta miðað við þyngd, sem meðferðaráætlanir Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar mæla með (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Eftir 36 vikur í meðferð sem innihélt abacavír og lamivúdín tvisvar á dag, var 669 börnum sem komu til greina slembiraðað til annaðhvort að halda áfram með skömmtun tvisvar á dag eða skipta yfir í notkun abacavírs og lamivúdíns einu sinni á dag í a.m.k. 96 vikur. Hafa skal í huga að engar upplýsingar um börn yngri en 1 árs fengust úr þessari rannsókn. Niðurstöður eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Veirusvörun samkvæmt HIV-1-RNA í plasma innan við 80 eintök/ml í viku 48 og viku 96 við slembiraðaða notkun abacavírs + lamivúdíns einu einni eða tvisvar á dag í ARROW-rannsókninni (greining á niðurstöðum)

	Tvisvar á dag N (%)	Einu sinni á dag N (%)
Vika 0 (eftir meðferð í ≥ 36 vikur)		

HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-4,8% (95% CI -11,5% til +1,9%), p=0,16	
Vika 48		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-1,6% (95% CI -8,4% til +5,2%), p=0,65	
Vika 96		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-2,3% (95% CI -9,3% til +4,7%), p=0,52	

Í rannsókn á lyfjahvörfum (PENTA 15), var skipt um meðferðaráætlun hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem náðst hafði stjórn á veirufjölda hjá, úr notkun abacavír- og lamivúdínmixtúru tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag. Í viku 48 voru þrjú börn með veirufjölda sem ekki var hægt að greina og eitt var með 900 eintök/ml af HIV-RNA í plasma. Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá þessum börnum.

Sýnt var fram á að árangur hópsins sem fékk abacavír + lamivúdín einu sinni á dag var ekki síðri en árangur hópsins sem notaði lyfin tvisvar á dag, samkvæmt fyrirframskilgreindu -12% viðmiði fyrir ekki síðri árangur, við aðalendapunktinn <80 eintök/ml í viku 48 sem og í viku 96 (aukaendapunktur) og öllum öðrum greinimörkum sem prófuð voru (<200 eintök/ml, <400 eintök/ml, <1.000 eintök/ml), sem öll féllu vel innan þessa viðmiðs fyrir ekki síðri árangur. Í greiningu á misleitni í undirhópum, einu sinni á dag samanborið við tvisvar á dag, komu ekki fram nein marktæk áhrif kyns, aldurs eða veirufjölda við slembiröðun. Ályktanir studdu að verkun var ekki síðri, óháð greiningaraðferð.

Þegar slembiröðun var gerð yfir í skömmtun einu sinni á dag á móti tvisvar sinnum á dag (vika 0) var tíðni veirubælingar hærrí hjá sjúklingum sem höfðu fengið töflur en hjá þeim sem höfðu fengið einhverja mixtúru á hvaða tíma sem var. Þessi munur sást hjá öllum mismunandi aldurshópunum sem rannsakaðir voru. Þessi mismunur á tíðni hömlunar milli taflna og mixtúru hélst út viku 96 með skömmtun einu sinni á dag.

Hlutfall einstaklinga í hópnum sem var slembiraðað í skömmtun einu sinni á dag á móti tvisvar sinnum á dag Abacavír+Lamivúdín í ARROW með HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: Greining undirhópa eftir lyfjaformi

	Tvisvar á dag HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: n/N (%)	Einu sinni á dag HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: n/N (%)
Vika 0 (eftir 36 vikur á meðferð)		
Skammtaáætlun með einhverri mixtúru einhvern tíma	14/26 (54)	15/30 (50)
Skammtaáætlun byggð eingöngu á töflum allan tímann	236/305 (77)	222/305 (73)
Vika 96		
Skammtaáætlun með einhverri mixtúru einhvern tíma	13/26 (50)	17/30 (57)
Skammtaáætlun byggð eingöngu á töflum allan tímann	221/300 (74)	213/301 (71)

Greining á arfgerðaónæmi var gerð á sýnum með HIV-1 RNA í plasma >1.000 eintök/ml. Fleiri tilvik ónæmis voru greind meðal sjúklinga sem höfðu fengið lamivúdín mixtúru í samsetningu með öðrum retróveirulyfjum borið saman við hjá þeim sem fengið höfðu svipaða skammta af töflum. Þetta er í samræmi við lægri tíðni veirubælingar sem sást hjá þessum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamivúdín frásogast vel frá meltingarvegi og aðgengi lamivúdíns sem tekið er inn er venjulega á bilinu 80-85%. Tíminn (t_{max}) þar til hámarkssermisþéttni (C_{max}) næst eftir inntöku er að meðaltali u.þ.b. 1 klst. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum við ráðlagðan 150 mg skammt tvisvar á dag, er C_{max} lamivúdíns í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 1,2 µg/ml (24%) og C_{min} 0,09 µg/ml (27%). Meðalgildi (CV) flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) á 12 klukkustunda skammtatímabili er 4,7 klst.µg/ml (18%). Við ráðlagðan 300 mg skammt einu sinni á dag, eru C_{max} og C_{min} lamivúdíns í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 2,0 µg/ml (26%) og 0,04µg/ml (34%), hvor fyrir sig og meðalgildi AUC á 24 klukkustunda skammtatímabili 8,9 klst.µg/ml (21%).

150 mg taflan er jafngild 300 mg töflunni, í réttu hlutfalli við styrk, hvað varðar AUC, C_{max} og t_{max} . Gjöf Epivir taflna jafngildir Epivir mixtúru, lausn, hvað varðar AUC_∞ og C_{max} hjá fullorðnum. Munur á frásogi hefur komið fram á milli fullorðinna og barna (sjá Sérstakir sjúklingahópar).

Ef lamivúdín er tekið samtímis mat verður seinkun á t_{max} og lækkun á C_{max} (um 47%). Hins vegar hefur þetta ekki áhrif á frásogað magn af lamivúdín (á grundvelli AUC).

Ekki er gert ráð fyrir að gjöf muldra taflna með litlu magni af hálffastri fæðu eða vökva hafi áhrif á gæði lyfsins og því ekki talið að það valdi breytingum á klínískri verkun. Þessi ályktun er dregin af eðlisefnafræðilegum og lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum og er gert ráð fyrir að sjúklingurinn mylji og færi 100% af töflunni yfir og neyti strax.

Ef zídóvúdín er gefið á sama tíma veldur það 13% aukningu á þéttni zídóvúdíns og 28% aukningu á hæstu þéttigildum. Þetta er ekki talið hafa þýðingu hvað varðar öryggi sjúklinga og því er ekki þörf á aðlögun skammta.

Dreifing

Þegar lyfið er gefið í bláæð mælist dreifingarrúmmál að meðaltali 1,3 l/kg. Helmingunartími brothvarfs mælist 5 til 7 klst. Almenn úthreinsun lamivúdíns er að meðaltali u.þ.b. 0,32 l/klst/kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (> 70%) í gegnum katjónaflutningskerfið.

Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulegar skammtastærðir og takmarkaða bindingu við helsta plasmapróteinið, albúmín (< 16%-36% við albúmín í sermi í *in vitro* rannsóknum).

Takmörkuð gögn sýna að lamivúdín smýgur inn í miðtaugakerfið og kemst í heila- og mænuvökvann (CSF). Hlutfallið á milli þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökvanum annars vegar og sermi hins vegar (CSF/sermi) 2-4 klst. eftir inntöku var að meðaltali 0,12. Ekki er vitað með vissu í hve miklum mæli þetta gerist eða hvert samband þess við klíníska virkni er.

Umbrot

Virki hlutinn, innanfrumu-lamivúdínþrífosfat, hefur lengdan helmingunartíma í frumunni (16 til 19 klst.) samanborið við helmingunartíma lamivúdíns í plasma (5 til 7 klst.). Hjá 60 heilbrigðum sjálfboðaliðum reyndist Epivir 300 mg einu sinni á dag jafngilt Epivir 150 mg tvisvar á dag, hvað varðar lyfjahvörf við stöðuga þéttni með tilliti til innanfrumu-þrífosfats AUC₂₄ og C_{max} .

Lamivúdín er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivúdíns við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítils umbrots í lifur (5-10%) og líttillar plasmapróteinbindingar.

Brotthvarf

Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að nýrnabilun hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Ráðlagðar skammtastærðir handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun innan við 50 ml/mín. eru sýndar í kaflanum um skammtastærðir (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við trímétóprím, hluta af trímétóprími/súlfametoxazóli, veldur 40% aukningu á þéttni lamivúdíns við venjulega skammta. Þetta krefst ekki skammtaaðlögunar nema sjúklingur hafi einnig skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5 og 4.2). Notkun á trímétóprími/súlfametoxazóli samtímis lamivúdíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þarf að meta vandlega.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn: Nýting (absolut bioavailability) lamivúdíns (u.þ.b. 58-66%) var minni hjá sjúklingum yngri en 12 ára. Hjá börnum reyndust AUC_{0-24} og C_{max} fyrir lamivúdín í plasma hærra með töflum sem gefnar voru samhliða öðrum retróveirulyfjatöflum en mixtúrunni sem gefin var samhliða öðrum retróveirulyfjamixtúrum. Útsetning fyrir lamivúdíni í plasma, hjá börnum sem fengu lamivúdínmixtúru samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, var innan sama bils og hjá fullorðnum. Börn sem fengu lamivúdíntöflur samkvæmt ráðlagðri meðferðaráætlun náðu hærri útsetningu fyrir lamivúdíni í plasma en börn sem fengu mixtúru, vegna þess að stærri skammtar í mg/kg eru gefnir af töflunum og aðgengi taflnanna er meira (sjá kafla 4.2). Lyfjahvarfarannsóknir hjá börnum, með bæði mixtúru og töflum, hafa sýnt að skömmtun einu sinni á dag gefur jafngilt AUC_{0-24} og notkun sama heildardagsskammts með skömmtun tvisvar á dag.

Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum yngri en þriggja mánaða gömlum. Hjá vikugömlum nýburum var lamivúdínúthreinsun eftir inntöku lægri en hjá eldri börnum og stafar það líklega af óþroskaðri nýrnastarfsemi og breytilegu frásogi. Þess vegna er viðeigandi skammtur fyrir nýbura 4 mg/kg/dag til þess að ná svipaðri þéttni og hjá fullorðnum. Mælingar á nýrnaveirni (glomerular filtration) gefa til kynna að til þess að ná svipaðri þéttni og hjá fullorðnum gæti viðeigandi skammtur handa börnum eldri en sex vikna verið 8 mg/kg/dag.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar úr 3 rannsóknum á lyfjahvörfum (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW-undirannsókn á lyfjahvörfum) sem börn yngri en 12 ára tóku þátt í. Upplýsingarnar eru sýndar í töflunni hér á eftir:

Samantekt á AUC (0-24) (µg.klst./ml) fyrir lamivúdín í plasma við stöðuga þéttni og tölfræðilegur samanburður á inntöku einu sinni eða tvisvar á dag í öllum rannsóknum

Rannsókn	Aldurshópur	Lamivúdín 8mg/kg einu sinni á dag, margfeldismeðaltal (95% CI)	Lamivúdín 4 mg/kg tvisvar á dag, margfeldismeðaltal (95% CI)	Einu sinni samanborið við tvisvar á dag, hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (GLS Mean Ratio) (90% CI)
ARROW undirannsókn á lyfjahvörfum Hluti 1	3 til 12 ára (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 til 12 ára (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 til 36 mánaða (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Í rannsókninni PENTA 15 voru margfeldismeðaltöl AUC (0-24) fyrir lamivúdín í plasma (95% CI) hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem skiptu úr notkun tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag, (sjá kafla 5.1) 10,31 (6,26; 17,0) µg.klst./ml við skömmtun einu sinni á dag og 9,24 (4,66; 18,3) µg.klst./ml við skömmtun tvisvar á dag.

Meðgangna: Lyfjahvörf lamivúdíns eftir inntöku voru svipuð á síðari hluta meðgöngu og hjá konum sem ekki voru þungaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf hárra skammta lamivúdíns í dýratilraunum fylgdu engar alvarlegar líffæraeitranir. Við hæstu skammtana sáust vísbendingar um áhrif á lifrar- og nýrnastarfsemi, ásamt einstaka tilfellum um léttingu lifrar. Áhrif af klínískri þýðingu sem tekið var eftir voru fækkun rauðra blóðkorna og hlutleysiskyringa.

Lamivúdín olli ekki stökkbreytingum í bakteríuþrófunum, en sýndi eins og margar núkleósíðahliðstæður virkni í frumu erfðafræðilegri rannsókn *in vitro* og í eitlaþrófi á músum. Lamivúdín hafði ekki skaðleg erfðafræðileg áhrif í *in vivo* rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærra plasmabéttni en sem fæst við ráðlagða skammta. Þar sem ekki var hægt að staðfesta erfðafræðilega *in vitro* virkni lamivúdíns í *in vivo* tilraunum er ályktað að sjúklingum sem fá lamivúdínmeðferð stafi ekki hættu af skaðlegum erfðafræðilegum áhrifum.

Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaefni gegnum fylgju, sem gerð var á öpum var zídóvúdín eitt sér borið saman við zídóvúdín og lamivúdín, í skömmtum sem jafngilda þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýndi að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni *in utero*, verður enn meiri DNA-upptaka á núkleósíðahliðstæðum í ýmis líffæri hjá fósturum og einnig að meiri stytting varð á litningsendum (telomere) en hjá apafósturum sem eingöngu voru útsett fyrir zídóvúdíni. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgötvana er.

Langvarandi rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum leiddu ekki í ljós neina hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum sýndi að lamivúdín hafði engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríumsterkjuglýkólat

Magnesíumsterat

Filmuhúð töflu:

Hýprómellósi(E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Pólýsorbit 80

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríumsterkjuglýkólat

Magnesíumsterat

Filmuhúð töflu:

Hýprómellósi(E464)

Títantvíoxíð (E171)

Svart járnnoxíð (E172)

Makrógól, Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE-glas: 5 ár

PVC/ál-þynnupakkning: 2 ár

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE-glas: 3 ár

PVC/ál-þynnupakkning: 2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE-glös, með barnaöryggisloki, eða PVC/ál-þynnupakkningar og inniheldur hver pakkning 60 filmuhúðaðar töflur.

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE-glös, með barnaöryggisloki, eða PVC/ál-þynnupakkningar og inniheldur hver pakkning 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/96/015/001 (Glas)
EU/1/96/015/004 (Þynnupakkning)

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/96/015/003 (Glas)
EU/1/96/015/005 (Þynnupakkning)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. ágúst 1996
Njýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. júlí 2006

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2001
Njýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. júlí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Epivir mixtúra, lausn 10 mg/ml.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru inniheldur 10 mg af lamivúdíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 15 ml skammtur inniheldur 3 g af súkrósa (20% w/v)

Metýlparahýdroxýbensóat

Própýlparahýdroxýbensóat

Hver 15 ml skammtur inniheldur 300 mg própýlenglýkól.

Hver 15 ml skammtur inniheldur 44,1 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus eða ljósgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epivir er ætlað sem hluti af samsettri retróveirulyfjameðferð til meðhöndlunar á HIV-sýkingum hjá fullorðnum og börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð á HIV-sýktum einstaklingum.

Epivir má gefa með eða án matar.

Epivir er einnig fánlegt í töfluformi handa sjúklingum sem eru a.m.k. 14 kg að þyngd (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem skipta á milli lamivúdín taflna og lamivúdín mixtúru skulu fylgja ráðleggingum um skammta sem eru sértækar fyrir hvert lyfjaform (sjá kafla 5.2).

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflur er einnig hægt að mylja töflurnar og bæta út í lítið magn af hálffastri fæðu eða vökva, sem neytt skal að fullu strax (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir, unglingar og börn (sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd):

Ráðlagður skammtur af Epivir er 300 mg á dag. Skammtinn má gefa annaðhvort sem 150 mg (15 ml) tvisvar á dag eða 300 mg (30 ml) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Börn (innan við 25 kg að þyngd):

Börn frá eins árs aldri: Ráðlagður skammtur er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tvisvar á dag, eða 1 ml/kg (10 mg/kg) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn á aldrinum þriggja mánaða til eins árs: Ráðlagður skammtur er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tvisvar á dag. Ef meðferðaráætlun með gjöf tvisvar á dag hentar ekki má íhuga meðferðaráætlun með gjöf einu sinni á dag (10 mg/kg/dag). Hafa skal í huga að upplýsingar um meðferðaráætlun með gjöf einu sinni á dag eru mjög takmarkaðar fyrir þennan hóp (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Börn yngri en þriggja mánaða: Þær takmörkuðu upplýsingar sem fyrir liggja eru ekki nægjanlegar til þess að ráðleggja sérstaka skammta (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru að breyta úr notkun tvisvar á dag í notkun einu sinni á dag skulu taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) u.þ.b. 12 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku tvisvar á dag og halda svo áfram að taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) á u.þ.b. 24 klst. fresti. Þegar breytt er aftur í notkun tvisvar á dag skulu sjúklingar taka ráðlagðan skammt til inntöku tvisvar á dag u.þ.b. 24 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir, hins vegar er ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar hjá þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga, svo sem skerðingar á nýrnastarfsemi og breytinga á blóðgildum.

Skert nýrnastarfsemi: Þéttni lamivúdíns eykst hjá sjúklingum með nokkuð til mikið skerta nýrnastarfsemi vegna minnkaðrar úthreinsunar. Því þarf að aðlaga skammtastærðir (sjá töflur).

Ráðlagðar skammtastærðir – Fullorðnir, unglíngar og börn (að minnsta kosti 25 kg að þyngd):

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Fyrsti skammtur	Viðhaldsskammtur
≥50	300 mg (30 ml) eða 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) einu sinni á dag eða 150 mg (15 ml) tvisvar á dag
30 - < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) einu sinni á dag
15 - < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) einu sinni á dag
5 - < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) einu sinni á dag
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) einu sinni á dag

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun á lamivúdíni hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Á grundvelli þeirrar ályktunar að samhengið á milli kreatínínúthreinsunar og lamivúdínúthreinsunar sé það sama hjá börnum og fullorðnum er ráðlagt að skammtar handa börnum með skerta nýrnastarfsemi séu minnkaðir skv. kreatínínúthreinsun í sömu hlutföllum og hjá fullorðnum. Epivir 10 mg/ml mixtúra, lausn getur verið hentugasta lyfjaformið til að ná ráðlögðum skammti hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi sem eru a.m.k. 3 mánaða og undir 25 kg að þyngd.

Ráðlagðar skammtastærðir – Börn að minnsta kosti þriggja mánaða og undir 25 kg að þyngd:

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Fyrsti skammtur	Viðhaldsskammtur
≥50	10 mg/kg eða 5 mg/kg	10 mg/kg einu sinni á dag eða 5 mg/kg tvisvar á dag
30 - < 50	5 mg/kg	5 mg/kg einu sinni á dag
15 - < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg einu sinni á dag
5 - < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg einu sinni á dag
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg einu sinni á dag

Skert lifrarstarfsemi: Gögn varðandi sjúklinga með nokkuð eða mikið skerta lifrarstarfsemi sýna að skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Með hliðsjón af þessum upplýsingum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með nokkuð eða mikið skerta lifrarstarfsemi, nema skert nýrnastarfsemi sé einnig til staðar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi meðferð með retróveirulyfjum minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Ekki er mælt með notkun á Epivir einu sér.

Skert nýrnastarfsemi: Loka helmingunartími lamivúdíns í plasma er lengri hjá sjúklingum með nokkuð eða mikið skerta nýrnastarfsemi vegna minni úthreinsunar og því þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.2).

Þríhliða núkleósíðameðferð: Greint hefur verið frá háu hlutfalli meðferðarbrests (virological failure) og framkomu ónæmis í upphafi meðferðar þegar lamivúdín var notað í samsettri meðferð, einu sinni á dag, með tenófóvírdísóproxílfúmarati og abacavíri eða með tenófóvírdísóproxílfúmarati og dídánósíni.

Tækifærissýkingar: Sjúklingar sem fá Epivir eða önnur retróveirulyf geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar ættu þess vegna að vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

Brisbólga: Mjög sjaldgæf dæmi eru um brisbólgu. Hins vegar er ekki ljóst hvort þessi tilfelli stöfuðu af retróveirulyfjameðferðinni eða undirliggjandi HIV-sjúkdómi. Meðferð með Epivir ber að stöðva samstundis ef vart verður við klínísk brisbólgeinkenni eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði: Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídánósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi tilmæli hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur: Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral

therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Lifransjúkdómar: Ef lamivúdín er notað samhliða til meðferðar gegn HIV og HBV eru nánari upplýsingar, um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn lifrabólgu B, aðgengilegar í samantekt á eiginleikum Zeffix.

Sjúklingar sem hafa langvinna lifrabólgu B eða C og eru á retróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef meðferð með Epivir er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínmeðferð er hætt (sjá samantekt á eiginleikum Zeffix).

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifransjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni: Benda þarf sjúklingum með sykursýki á að hver skammtur (150 mg = 15 ml) inniheldur 3 g af sykri.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósavanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið inn.

Epivir inniheldur metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat. Þau geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Börn: Í rannsókn, sem gerð var hjá börnum (sjá kafla 5.1 ARROW-rannsókn) var greint frá lægri tíðni veirubælingar og aukinni tíðni veiruónæmis hjá börnum sem fengu Epivir mixtúru, lausn borið saman við þau sem fengu töflur.

Nota skal meðferðaráætlun með töflum fyrir börn þegar það er mögulegt. Eingöngu á að gefa Epivir mixtúru, lausn samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól þegar meðferðaráætlun með töflum er ekki möguleg og kostir meðferðar vega þyngra en hugsanleg áhætta þ.m.t. minni veirubæling. Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar Epivir er notað samhliða langtímagjöf lyfja sem innihalda sorbitól [t.d. Ziagen mixtúru, lausn]. Þótt það hafi ekki verið rannsakað er gert ráð fyrir sömu áhrifum með öðrum fjölalkóhólum eða einsykrualkóhólum með osmótíska verkun (t.d. xylytól, mannitól, lactitól, maltitól (sjá kafla 4.5)).

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniástoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Milliverkanir: Epivir skal ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtrícítabín (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með að lamivúdín sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

Líkurnar á milliverkunum í tengslum við umbrot eru litlar vegna takmarkaðs umbrots og próteinbindingar í plasma og næstum algjörRAR nýrnaúthreinsunar.

Gjöf á 160 mg/800 mg af trímétóprími/súlfametoxazóli hafði í för með sér 40% aukningu á blóðþéttni lamivúdíns, vegna trímétóprím-þáttarins; súlfametoxazól-þátturinn hafði ekki áhrif. Hins vegar er ekki þörf á að aðlaga skammtastærðir lamivúdíns nema sjúklingur hafi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Lamivúdín hefur engin áhrif á lyfjahlvörf trímétópríms eða súlfametoxazóls. Ef samtímis notkun trímétópríms/súlfametoxazóls er ákveðin, þarf að fylgjast með sjúklingum. Forðast skal samtímis notkun á lamivúdíni og háum skömmtum af trímétóprími/súlfametoxazóli við meðferð á *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu (PCP) og bogfrymblasótt (toxoplasmosis).

Hafa ber í huga hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf sem gefin eru samtímis, sérstaklega þegar brotthvarf á sér einkum stað með virkum útskilnaði um nýru með katjónaflutningskerfinu, t.d. trímétóprím. Önnur lyf (t.d. ranítidín, címetidín) eru aðeins að hluta til losuð með þessu kerfi og reyndust ekki hafa milliverkanir við lamivúdín. Núkleósíðahliðstæðurnar (t.d. dídanósín) líkt og zídóvúdín, eru ekki losaðar með þessum kerfum og eru ekki líklegar til þess að hafa milliverkanir við lamivúdín.

Væg hækkun á C_{max} (28%) fyrir zídóvúdín kom fram þegar lyfin voru gefin samtímis en hins vegar varð ekki marktæk breyting á heildarþéttinni (AUC). Zídóvúdín hefur engin áhrif á lyfjahlvörf lamivúdíns (sjá kafla 5.2).

Vegna skyldleika skal ekki gefa Epivir samhliða öðrum cýtidínhliðstæðum, svo sem emtrícítabíni. Epivir skal heldur ekki taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín (sjá kafla 4.4).

In vitro hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórýleringu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).

CYP 3A tekur ekki þátt í umbroti á lamivúdíni. Því eru litlar líkur á milliverkunum við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessa kerfis (t.d. próteasa hemla).

Gjöf sorbitól lausnar (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) samhliða stökum 300 mg skammti af lamivúdín mixtúru, lausn leiddi til skammtaháðrar lækkunar á útsetningu (AUC_{∞}) fyrir lamivúdíni sem var 14%, 32% og 36%, og lækkunar á C_{max} fyrir lamivúdín sem var 28%, 52% og 55% hjá fullorðnum. Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Epivir samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylítól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um að nota retróveirulyf við meðferð HIV-sýkingar hjá barnshafandi konum og til að minnka hættu á beinu HIV-smíti til nýburans, skal hafa sem almenna reglu að taka tillit til bæði upplýsinga úr dýrarannsóknum og klínískrar reynslu af notkun hjá barnshafandi konum.

Dýrarannsóknir með lamivúdíni hafa sýnt fram á aukin dauðsföll fósturvísa snemma á meðgöngu hjá kaninum, en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Lamivúdín hefur reynst fara yfir fylgju hjá konum.

Í yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu frá fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu frá öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hjá barnshafandi konum komu hvorki fram nein vansköpunarvaldandi áhrif né áhrif á fóstur/nýbura. Epivir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf er á því. Samkvæmt þessum upplýsingum er hætta á vansköpun hjá mönnum ólíkleg.

Fyrir sjúklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru meðhöndlaðir með lamivúdíni og verða síðan barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan getur hugsanlega komið upp aftur ef notkun lamivúdíns er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera: Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda, á misháu stigi, skemmdum á hvatberum. Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Eftir inntöku var lamivúdín skilið út í brjóstamjólki í svipuðum styrkleikum og finnast í sermi. Samkvæmt yfir 200 pörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingarnir ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar lamivúdíns hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða. Til þess að varna því að HIV-smit berist til barnsins ættu HIV-smitaðar konur ekki undir neinum kringumstæðum að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að lamivúdín hafði engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð á HIV-sjúkdómnum með Epivir.

Þær aukaverkanir sem hafa, a.m.k. hugsanlega, talist tengjast meðferðinni eru taldar upp hér að neðan raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hlutleysiskyrningafæð og blóðleysi (bæði alvarleg í einstaka tilfellum), blóðflagnafæð

Koma örsjaldan fyrir: Skortur á rauðum blóðkornum

Efnaskipti og næring

Koma örsjaldan fyrir: Mjólkursýrublóðsýring

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, svefnleysi

Koma örsjaldan fyrir: Útlægur taugakvilli (eða skyntuflanir í húð)

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Algengar: Hósti, einkenni frá nefi

Meltingarfæri
Algengar: Ógleði, uppköst, kviðverkir eða krampi, niðurgangur
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga, hækkuð amýlasagildi í sermi

Lifur og gall
Sjaldgæfar: Tímabundin hækkun lifrarensíma (AST, ALT)
Mjög sjaldgæfar: Lifrabólga

Húð og undirhúð
Algengar: Útbrot, háarlos
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur.

Stoðkerfi og bandvefur
Algengar: Liðverkir, vöðvasjúkdómar
Mjög sjaldgæfar: Rákvöðvalýsa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Algengar: Þreyta, slappleiki, hiti

Efnaskiptabreytur
Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

1.206 HIV-sýkt börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677), þar af fengu 669 abacavír og lamivúdín, annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Ekki komu fram aðrar aukaverkanir hjá börnum sem fengu lyfin annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Gjöf mjög hárra skammta af lamivúdíni í rannsóknum á bráðaviðbrögðum dýra leiddu ekki í ljós eitranir í einstökum líffærum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar inntöku of stórra skammta hjá mönnum. Engin dauðsföll áttu sér stað og sjúklingarnir náðu sér. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greint í kjölfar slíkrar ofskömmunar.

Ef ofskömmun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfeldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmun, þó svo að það hafi ekki verið prófað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: núkleósíðahliðstæða, ATC-flokkur : J05AF05.

Verkunarháttur

Lamivúdín er núkleósíðahliðstæða með virkni gegn HIV og lifrabólguveiru B. Það er umbrotið innan frumna í virka hlutann lamivúdín-5-þrífosfat. Verkunin felst aðallega í því að loka keðjunni við HIV-bakritun. Þrífosfatið hefur sértæka hamlandi virkni gegn afritun á HIV-1 og HIV-2 *in vitro*. Það er einnig virkt gegn HIV-stofnum sem einangraðir hafa verið úr sjúklingum og eru ónæmir gegn zídóvúdíni. Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín, nevírapín og zídóvúdín).

Ónæmi

Ónæmi HIV-1 gegn lamivúdíni felur í sér M184V-amínósýrubreytingu nálægt virka hluta bakrita veirunnar. Þetta afbrigði verður til bæði *in vitro* og hjá HIV-1-sýktum sjúklingum sem fengið hafa retróveirulyfjameðferð með lamivúdíni. M184V-stökkbrigði sýna verulega skert næmi fyrir lamivúdíni og minni getu til eftirmyndunar *in vitro*. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að zídóvúdín-ónæmir veirustofnar geti orðið zídóvúdín-næmir um leið og þeir verða ónæmir gegn lamivúdíni. Hins vegar er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlitla retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum núkleósíða-bakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur núkleósíða-bakritahemill er til staðar.

Krossónæmi af völdum M184V-bakrita takmarkast við retróveirulyf í flokki núkleósíðahemla. Zídóvúdín og stavúdín halda retróveiruvirkni gegn HIV-1-stofnum sem ónæmir eru fyrir lamivúdíni. Abacavír heldur retróveiruvirkni sinni gegn lamivúdín-ónæmum HIV-1-stofnum sem einungis hafa M184V-stökkbreytingu. M184V-bakritastökkbrigðið sýnir innan við fjórfalda minnkun á næmi fyrir dídánósíni, en klínísk þýðing þessara niðurstæðna er ekki þekkt. Næmnispróf *in vitro* hafa ekki verið stöðluð og útkomur geta verið breytilegar í samræmi við aðferðafræðilega þætti.

Lamivúdín sýnir lítil frumudrepani áhrif á eítílfrumur í blóði, á stöðugar eítílfrumu- og einkjarna-gleypifrumulínur og á ýmsar beinmergs-forstigsfrumur *in vitro*.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að lamivúdín og zídóvúdín, notuð saman, dragi úr fjölda HIV-veira og auki fjölda CD4-frumna. Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að lamivúdín, í samsettri meðferð með zídóvúdíni minnki marktækt hættuna á framgangi sjúkdómsins og dánartíðni.

Klínískar rannsóknir sýna að lamivúdín og zídóvúdín notuð saman tefja fyrir myndun zídóvúdín-ónæmra stofna hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður.

Lamivúdín hefur verið mikið notað sem liður í samsettum retróveirulyfjameðferðum með öðrum retróveirulyfjum í sama flokki (núkleósíða-bakritahemlum) eða öðrum flokki (próteasahemlum, bakritahemlum öðrum en núkleósíðum).

Gögn úr klínískum rannsóknum hjá börnum sem fengu lamivúdín með öðrum retróveirulyfjum (abacavír, nevírapín/efavírenz eða zídóvúdín) hafa sýnt að ónæmi sem sést hjá börnum er svipað og það sem sést hjá fullorðnum hvað varðar útskiptingar arfgerða sem greindar voru og hlutfallslega tíðni þeirra.

Börn sem fengu lamivúdín mixtúru, lausn samhliða með öðrum retróveirulyfjamixtúrum í klínískum rannsóknum þróuðu oftast veiruónæmi en börn sem fengu töflur (sjá lýsingu á klínískri reynslu hjá börnum (ARROW-rannsóknin) og kafla 5.2).

Samsettar retróveirulyfjameðferðir með lamivúdíni og fleiri lyfjum hafa reynst áhrifaríkar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður og jafnframt hjá sjúklingum sem sýktir eru af veirum með M184V-stökkbreytingum.

Enn er verið að rannsaka sambandið á milli næmni HIV-veira fyrir lamivúdíni *in vitro* og klínískri svörun við meðferð.

Lamivúdín 100 mg einu sinni á dag hefur einnig reynst áhrifaríkt við meðferð á langvinnri sýkingu af völdum lifrabólguveiru B hjá fullorðnum sjúklingum (frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir er að finna í lyfjaskrártextum fyrir Zeffix). Hins vegar hefur einungis 300 mg dagsskammtur af lamivúdíni (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) komið að gagni gegn HIV-sýkingu.

Lamivúdín hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum sem sýktir eru af bæði HIV og lifrabólguveiru B.

Einn skammtur á dag (300 mg einu sinni á dag): Klínísk rannsókn hefur sýnt að meðferð með Epivir einu sinni á dag gefur ekki lakari árangur en meðferð með Epivir tvisvar á dag. Þessar niðurstöður fengust hjá hópi sjúklinga sem ekki höfðu fengið retróveirulyf áður. Þeir voru með HIV-sýkingu, en flestir án einkenna (CDC stig A).

Börn: Slembaður samanburður á meðferðaráætlun með skömmtun abacavírs og lamivúdíns annars vegar einu sinni á dag og hins vegar tvisvar á dag, var gerður í slembaðri, fjölsetra, samanburðarrannsókn hjá HIV-sýktum börnum. 1.206 börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677) og fengu ráðlagða skammta miðað við þyngd, sem meðferðaráætlanir Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar mæla með (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Eftir 36 vikur í meðferð sem innihélt abacavír og lamivúdín tvisvar á dag, var 669 börnum sem komu til greina slembiraðað til annaðhvort að halda áfram með skömmtun tvisvar á dag eða skipta yfir í notkun abacavírs og lamivúdíns einu sinni á dag í a.m.k. 96 vikur. Hafa skal í huga að engar upplýsingar um börn yngri en 1 árs fengust úr þessari rannsókn. Niðurstöður eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Veirusvörun samkvæmt HIV-1-RNA í plasma innan við 80 eintök/ml í viku 48 og viku 96 við slembiraðaða notkun abacavírs + lamivúdíns einu einni eða tvisvar á dag í ARROW-rannsókninni (greining á niðurstöðum)

	Tvisvar á dag N (%)	Einu sinni á dag N (%)
Vika 0 (eftir meðferð í ≥ 36 vikur)		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-4,8% (95% CI -11,5% til +1,9%), p=0,16	
Vika 48		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-1,6% (95% CI -8,4% til +5,2%), p=0,65	
Vika 96		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-2,3% (95% CI -9,3% til +4,7%), p=0,52	

Í rannsókn á lyfjahvörfum (PENTA 15), var skipt um meðferðaráætlun hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem náðst hafði stjórn á veirufjölda hjá, úr notkun abacavír- og lamivúdínmixtúru tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag. Í viku 48 voru þrjú börn með veirufjölda sem ekki var hægt að greina og eitt var með 900 eintök/ml af HIV-RNA í plasma. Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá þessum börnum.

Sýnt var fram á að árangur hópsins sem fékk abacavír + lamivúdín einu sinni á dag var ekki síðri en árangur hópsins sem notaði lyfin tvisvar á dag, samkvæmt fyrirframskilgreindu -12% viðmiði fyrir ekki síðri árangur, við aðalendapunktinn <80 eintök/ml í viku 48 sem og í viku 96 (aukaendapunktur) og öllum öðrum greinimörkum sem prófuð voru (<200 eintök/ml, <400 eintök/ml, <1.000 eintök/ml), sem öll féllu vel innan þessa viðmiðs fyrir ekki síðri árangur. Í greiningu á misleitni í undirhópum, einu sinni á dag samanborið við tvisvar á dag, komu ekki fram nein marktæk áhrif kyns, aldurs eða veirufjölda við slembiröðun. Ályktanir studdu að verkun var ekki síðri, óháð greiningaraðferð.

Þegar slembiröðun var gerð yfir í skömmtun einu sinni á dag á móti tvisvar sinnum á dag (vika 0) var tíðni veirubælingar hærrí hjá sjúklingum sem höfðu fengið töflur en hjá þeim sem höfðu fengið einhverja mixtúru á hvaða tíma sem var. Þessi munur sást hjá öllum mismunandi aldurshópunum sem rannsakaðir voru. Þessi mismunur á tíðni hömlunar milli taflna og mixtúru hélst út viku 96 með skömmtun einu sinni á dag.

Hlutfall einstaklinga í hópnum sem var slembiraðað í skömmtun einu sinni á dag á móti tvisvar sinnum á dag Abacavír+Lamivúdín í ARROW með HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: Greining undirhópa eftir lyfjaformi

	Tvisvar á dag HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: n/N (%)	Einu sinni á dag HIV-1 RNA í plasma <80 eintök/ml: n/N (%)
Vika 0 (eftir 36 vikur á meðferð)		
Skammtaáætlun með einhverri mixtúru einu hverna tíma	14/26 (54)	15/30 (50)
Skammtaáætlun byggð eingöngu á töflum allan tímann	236/305 (77)	222/305 (73)
Vika 96		

Skammtaáætlun með einhverri mixtúru einhvern tíma	13/26 (50)	17/30 (57)
Skammtaáætlun byggð eingöngu á töflum allan tímann	221/300 (74)	213/301 (71)

Greining á arfgerðaónæmi var gerð á sýnum með HIV-1 RNA í plasma >1.000 eintök/ml. Fleiri tilvik ónæmis voru greind meðal sjúklinga sem höfðu fengið lamivúdín mixtúru í samsetningu með öðrum retróveirulyfjum borið saman við hjá þeim sem fengið höfðu svipaða skammta af töflum. Þetta er í samræmi við lægri tíðni veiruhamlandi bælingar sem sást hjá þessum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamivúdín frásogast vel frá meltingarvegi og aðgengi lamivúdíns sem tekið er inn er venjulega á bilinu 80-85%. Tíminn (t_{max}) þar til hámarksfermisþéttni (C_{max}) næst eftir inntöku er að meðaltali u.þ.b. 1 klst. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum við ráðlagðan 150 mg skammt tvisvar á dag, er C_{max} lamivúdíns í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 1,2 µg/ml (24%) og C_{min} 0,09 µg/ml (27%). Meðalgildi (CV) flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) á 12 klukkustunda skammtatímabili er 4,7 klst.µg/ml (18%). Við ráðlagðan 300 mg skammt einu sinni á dag, eru C_{max} og C_{min} lamivúdíns í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 2,0 µg/ml (26%) og 0,04 µg/ml (34%), hvor fyrir sig og meðalgildi AUC á 24 klukkustunda skammtatímabili 8,9 klst.µg/ml (21%).

Ef lamivúdín er tekið samtímis mat verður seinkun á t_{max} og lækkun á C_{max} (um 47%). Hins vegar hefur þetta ekki áhrif á frásogað magn af lamivúdín (á grundvelli AUC).

Ef zídóvúdín er gefið á sama tíma veldur það 13% aukningu á þéttni zídóvúdíns og 28% aukningu á hæstu þéttinigildum. Þetta er ekki talið hafa þýðingu hvað varðar öryggi sjúklinga og því er ekki þörf á aðlögun skammta.

Ekki er búist við að lyfjagjöf með muldum töflum í litlu magni af hálffastri fæðu eða vökva hafi áhrif á lyfjafræðileg gæði og er því ekki að búast við breytingum á klínískum áhrifum. Þessi niðurstaða byggist á lífeðlisefnafræðilegum og lyfjahvarfafræðilegum gögnum og er gert ráð fyrir að sjúklingurinn mylji og flytji 100% af töflunni og taki inn tafarlaust.

Dreifing

Þegar lyfið er gefið í bláæð mælist dreifingarrúmmál að meðaltali 1,3 l/kg. Helmingunartími brotthvarfs mælist 5 til 7 klst. Almenn úthreinsun lamivúdíns er að meðaltali u.þ.b. 0,32 l/klst/kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (> 70%) í gegnum katjónaflutningskerfið.

Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulegar skammtastærðir og takmarkaða bindingu við helsta plasmapróteinið, albúmín (< 16%-36% við albúmín í sermi í *in vitro* rannsóknum).

Takmörkuð gögn sýna að lamivúdín smýgur inn í miðtaugakerfið og kemst í heila- og mænuvökvann (CSF). Hlutfallið á milli þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökvanum annars vegar og sermi hins vegar (CSF/sermi) 2-4 klst. eftir inntöku var að meðaltali 0,12. Ekki er vitað með vissu í hve miklum mæli þetta gerist eða hvert samband þess við klíníska virkni er.

Umbrot

Virki hlutinn, innanfrumu-lamivúdínþrífosfat, hefur lengdan helmingunartíma í frumunni (16 til 19 klst.) samanborið við helmingunartíma lamivúdíns í plasma (5 til 7 klst.). Hjá 60 heilbrigðum sjálfboðaliðum reyndist Epivir 300 mg einu sinni á dag jafngilt Epivir 150 mg tvisvar á dag, hvað varðar lyfjahvörf við stöðuga þéttni með tilliti til innanfrumu-þrífosfats AUC₂₄ og C_{max}.

Lamivúdín er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivúdíns við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítills umbrots í lifur (5-10%) og lítillar plasmapróteinbindingar.

Brotthvarf

Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að nýrnabilun hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Ráðlagðar skammtastærðir handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun innan við 50 ml/mín. eru sýndar í kaflanum um skammtastærðir (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við trímétóprím, hluta af trímétóprími/súlfametoxazóli, veldur 40% aukningu á þéttni lamivúdíns við venjulega skammta. Þetta krefst ekki skammtaaðlögunar nema sjúklingur hafi einnig skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5 og 4.2). Notkun á trímétóprími/súlfametoxazóli samtímis lamivúdíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þarf að meta vandlega.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn: Nýting (absolut bioavailability) lamivúdíns (u.þ.b. 58-66%) var minni hjá sjúklingum yngri en 12 ára. Hjá börnum reyndust AUC_∞ og C_{max} fyrir lamivúdín í plasma hærra með töflum sem gefnar voru samhliða öðrum retróveirulyfjatöflum en mixtúrunni sem gefin var samhliða öðrum retróveirulyfjamixtúrum. Útsetning fyrir lamivúdíni í plasma, hjá börnum sem fengu lamivúdínmixtúru samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, var innan sama bils og hjá fullorðnum. Börn sem fengu lamivúdíntöflur samkvæmt ráðlagðri meðferðaráætlun náðu hærri útsetningu fyrir lamivúdíni í plasma en börn sem fengu mixtúru, vegna þess að stærri skammtar í mg/kg eru gefnir af töflunum og aðgengi taflnanna er meira (sjá kafla 4.2). Lyfjahvarfarannsóknir hjá börnum, með bæði mixtúru og töflum, hafa sýnt að skömmtun einu sinni á dag gefur jafngilt AUC₀₋₂₄ og notkun sama heildardagsskammts með skömmtun tvisvar á dag. Takmarkaðar upplýsingar eru um lyfjahvörf hjá sjúklingum yngri en þriggja mánaða gömlum. Hjá vikugömlum nýburum var lamivúdínúthreinsun eftir inntöku lægri en hjá eldri börnum og stafar það líklega af óþroskaðri nýrnastarfsemi og breytilegu frásogi. Þess vegna er viðeigandi skammtur fyrir nýbura 4 mg/kg/dag til þess að ná svipaðri þéttni og hjá fullorðnum. Mælingar á nýrnavirkni (glomerular filtration) gefa til kynna að til þess að ná svipaðri þéttni og hjá fullorðnum gæti viðeigandi skammtur handa börnum eldri en sex vikna verið 8 mg/kg/dag.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar úr 3 rannsóknum á lyfjahvörfum (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW-undirannsókn á lyfjahvörfum) sem börn yngri en 12 ára tóku þátt í. Upplýsingarnar eru sýndar í töflunni hér á eftir:

Samantekt á AUC (0-24) (µg.klst./ml) fyrir lamivúdín í plasma við stöðuga þéttni og tölfræðilegur samanburður á inntöku einu sinni eða tvisvar á dag í öllum rannsóknum

Rannsókn	Aldurshópur	Lamivúdín 8mg/kg einu sinni á dag, margfeldismeðaltal (95% CI)	Lamivúdín 4 mg/kg tvisvar á dag, margfeldismeðaltal (95% CI)	Einu sinni samanborið við tvisvar á dag, hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (GLS Mean Ratio) (90% CI)
ARROW undirrannsókn á lyfjahvörfum Hluti 1	3 til 12 ára (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 til 12 ára (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 til 36 mánaða (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

Í rannsókninni PENTA 15 voru margfeldismeðaltöl AUC (0-24) fyrir lamivúdín í plasma (95% CI) hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem skiptu úr notkun tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag, (sjá kafla 5.1) 10,31 (6,26; 17,0) µg.klst./ml við skömmtun einu sinni á dag og 9,24 (4,66; 18,3) µg.klst./ml við skömmtun tvisvar á dag.

Meðgangna: Lyfjahvörf lamivúdíns eftir inntöku voru svipuð á síðari hluta meðgöngu og hjá konum sem ekki voru þungaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf hárra skammta lamivúdíns í dýratilraunum fylgdu engar alvarlegar líffæraeitranir. Við hæstu skammtana sáust vísbendingar um áhrif á lifrar- og nýrnastarfsemi, ásamt einstaka tilfellum um léttingu lifrar. Áhrif af klínískri þýðingu sem tekið var eftir voru fækkun rauðra blóðkorna og hlutleysiskyrninga.

Lamivúdín olli ekki stökkbreytingum í bakteríuprófunum, en sýndi eins og margar núkleósíðahliðstæður virkni í frumu erfðafræðilegri rannsókn *in vitro* og í eitlaprófi á músum. Lamivúdín hafði ekki skaðleg erfðafræðileg áhrif í *in vivo* rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærra plasmabéttni en sem fæst við ráðlagða skammta. Þar sem ekki var hægt að staðfesta erfðafræðilega *in vitro* virkni lamivúdíns í *in vivo* tilraunum er ályktað að sjúklingum sem fá lamivúdínmeðferð stafi ekki hættu af skaðlegum erfðafræðilegum áhrifum.

Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaefni gegnum fylgju, sem gerð var á öpum var zídóvúdín eitt sér borið saman við zídóvúdín og lamivúdín, í skömmtum sem jafngilda þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýndi að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni *in utero*, verður enn meiri DNA-upptaka á núkleósíðahliðstæðum í ýmis líffæri hjá fósturum og einnig að meiri stytting varð á litningsendum (telomere) en hjá apafósturum sem eingöngu voru útsett fyrir zídóvúdíni. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgötvana er.

Langvarandi rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum leiddu ekki í ljós neina hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum sýndi að lamivúdín hafði engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sykur 20% w/v (3 g/15 ml)
Metýlparahýdroxýbensóat
Própýlparahýdroxýbensóat
Vatnsfrí sítrónusýra
Própýlenglýkól
Natríumsítrat
Tilbúið jarðaberjabragðefni
Tilbúið bananabragðefni
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Fargið afgangslausn mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaöskjur sem innihalda 240 ml af mixtúru í hvítum pólýetýlen (HDPE)-flöskum með barnaöryggisloki. Pakkningin inniheldur einnig pólýetýlenmillistykki og 10 ml skammtasprautu, sem samanstendur af pólýprópýlenhólki (með ml-kvarða) og pólýetýlenstimpli.

Skammtasprautan fylgir til að mæla nákvæmlega ávísaðan skammt af mixtúrunni. Notkunarleiðbeiningar fylgja með pakkningunni.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. ágúst 1996

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. júlí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur:

Glaxo Operations UK Ltd
(undir heitinu Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Bretland.

eða

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

Mixtúra, lausn:

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

Glaxo Operations UK Ltd (undir heitinu GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Bretland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR GLAS X 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (150 mg)

1. HEITI LYFS

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lamivúdín 150 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/001

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

epivir 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
MIÐI Á GLAS X 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (150 mg)**

1. HEITI LYFS

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lamivúdín 150 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/001

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÞYNNUASKJA X 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (150 mg)

1. HEITI LYFS

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 150 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/004

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

epivir 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Epivir 150 mg töflur

Lamivúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR FLÖSKU FYRIR MIXTÚRU, LAUSN

1. HEITI LYFS

Epivir mixtúra, lausn 10 mg/ml
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 10 mg af lamivúdíni

3. HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig sykur og rotvarnarefni; metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Flaskan inniheldur:
240 ml mixtúru, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

Fargið mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/002

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

epivir 10 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
MERKIMÍÐI Á FLÖSKU FYRIR MIXTÚRU, LAUSN**

1. HEITI LYFS

Epivir mixtúra, lausn 10 mg/ml
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 10 mg af lamivúdíni

3. HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig sykur og rotvarnarefni; metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Flaskan inniheldur:
240 ml mixtúru, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

Fargið mánuði eftir að flaskan var fyrst opnuð.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/002

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR GLAS X 30 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (300 mg)

1. HEITI LYFS

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 300 mg

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

epivir 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
MERKIMÍÐI Á GLAS X 30 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (300 mg)**

1. HEITI LYFS

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 300 mg

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÞYNNUASKJA X 30 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR (300 mg)

1. HEITI LYFS

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur
Lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur
lamivúdín 300 mg

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/015/005

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

epivir 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Epivir 300 mg töflur

Lamivúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur *lamivúdín*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Epivir
3. Hvernig nota á Epivir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Epivir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað

Epivir er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum og börnum.

Virka efnið í Epivir er lamivúdín. Epivir er retróveirulyf. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar*.

Epivir læknar ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölgar einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvíttra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Epivir á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Epivir

Ekki má nota Epivir:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talin upp í kafla 6*).

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Epivir

Sumir sem taka Epivir eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Epivir án samráðs við lækinn, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)
- **ef þú eða barnið þitt eruð með nýrnvandamál** er hugsanlegt að skammtinum verði breytt.

Ræddu við lækinn ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.**

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Epivir.

Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð.

Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Epivir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Epivir.

Þessi lyf skal ekki nota með Epivir:

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (t.d. xylitól, mannítól, lactítól eða maltítól) ef þau eru notuð reglulega
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, (notuð til meðferðar við **HIV-sýkingu** eða **lifrabólgu B**)
- emtrícítabín (notað til meðferðar við **HIV-sýkingu**)
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyf
- cladribín (notað til meðferðar á loðfrumuhvítblæði)

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Meðganga

Ef þú ert barnshafandi, ef þú verður barnshafandi eða ráðgerir að verða barnshafandi skaltu ræða við lækinn um áhættu og ávinning fyrir þig og barnið af töku Epivir.

Epivir og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Epivir á meðgöngu gæti lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstagjöf

HIV-jákvæðar konur eiga ekki að hafa barn á brjósti, því HIV sýkingin getur borist í barnið með brjóstamjólk.

Lítið magn af innihaldsefnum Epivir getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða að hugsa um að hafa barn á brjósti:

Ræddu strax við lækinn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Epivir hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða stjórnunar véla.

3. Hvernig nota á Epivir

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypið töflurnar með svolitlu vatni. Epivir má taka með eða án matar.

Ef þú getur ekki glept töflurnar heilar má mylja þær og blanda saman við örlítið magn af mat eða drykk og taka allan skammtinn strax.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Epivir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða kvilla er tengjast HIV-sýkingu.

Vertu í sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Epivir nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega 25 kg eða meira:

Venjulegur skammtur af Epivir er 300 mg á dag. Skammtinn má taka annaðhvort sem eina 150 mg töflu tvisvar á dag (með um það bil 12 klst. á milli skammta) eða tvær 150 mg töflur einu sinni á dag, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Börn sem eru a.m.k. 20 kg og innan við 25 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur af Epivir er 225 mg á dag. Skammtinn má gefa sem 75 mg (hálf 150 mg töflu) að morgni og 150 mg (eina heila 150 mg töflu) að kvöldi, eða sem 225 mg (eina og hálf 150 mg töflu) einu sinni á dag, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Börn sem eru a.m.k. 14 kg og innan við 20 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur af Epivir er 150 mg á dag. Skammtinn má gefa sem 75 mg (hálf 150 mg töflu) tvisvar á dag (með um það bil 12 klst. á milli skammta) eða 150 mg (eina 150 mg töflu) einu sinni á dag, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Mixtúra er einnig fánleg til að nota við meðferð hjá börnum eldri en 3 mánaða, eða einstaklingum sem þurfa minni skammta en venjulega eða geta ekki tekið töflur.

Ef þú eða barnið eruð með nýrnvandamál er hugsanlegt að skammtinum verði breytt.

Ræddu við lækinn ef þetta á við um þig eða barnið þitt.

Ef tekinn er stærri skammtur af Epivir en mælt er fyrir um

Ólíklegt er að það valdi alvarlegum vandamálum þótt þú takir óvart of mikið af Epivir. Ef þú tekur of mikið skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Epivir

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Epivir eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir allar breytingar á heilsu þinni við lækninn.**

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Epivir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar síðar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af völdum samsettrar meðferðar við HIV“.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- útbrot
- hármisur (*skalli*).

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- hækkun á lifrarensímum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota í andliti, tungu eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarörðugleikum

- brisbólga
- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarkvillar, svo sem gula, lifrarstækkun eða fitulifur, lifrarbólga

Mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- Hækkun á ensími sem kallast amýlasi

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- Mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)
- náladofi eða doði í handleggjum, fótleggjum, höndum eða fótum.

Aukaverkun sem getur komið örsjaldan fram í blóðprófum er:

- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem inniheldur Epivir getur valdið því að aðrir kvillar komi fram meðan á HIV-meðferð stendur.

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fyrir sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fyrir þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fyrir mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar á meðan þú tekur Epivir:

Láttu lækinn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvæfsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklega er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækninn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Epivir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið Epivir við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6 Pakkningar og aðrar upplýsingar

Epivir inniheldur

Virka innihaldsefnið er lamivúdín.

Í töflunum eru einnig eftirtalin önnur innihaldsefni:

Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (án glútens), magnesíumsterat.

Filmuhúð töflu: hýprómellósi, títantvíoxíð, makrógól, pólýsorbit 80.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

Lýsing á útliti Epivir og pakkningastærðir

Epivir 150 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í hvítum pólýetýlenglösum eða þynnupakkningum, sem innihalda 60 töflur. Þær eru hvítar, demantslaga, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru, merktar „GXCJ7“ á báðum hliðum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

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

eða

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

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epivir 10 mg/ml mixtúra, lausn *lamivúdín*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Epivir
3. Hvernig nota á Epivir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Epivir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað

Epivir er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum og börnum.

Virka efnið í Epivir er lamivúdín. Epivir er retróveirulyf. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar*.

Epivir læknar ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölgar einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Epivir á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Epivir

Ekki má nota Epivir:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talín upp í kafla 6*).

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Epivir

Sumir sem taka Epivir eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Epivir án samráðs við lækninn, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)

- **ef þú eða barnið þitt eruð með nýrnvandamál** er hugsanlegt að skammtinum verði breytt. **Ræddu við lækinn ef eitthvað af þessu á við um þig.** Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.**

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Epivir.

Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð.

Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Epivir

Látíð lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúruleg eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Epivir.

Þessi lyf skal ekki nota með Epivir:

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (t.d. xylitól, mannitól, lactitól eða maltitól) ef þau eru notuð reglulega
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, (notuð til meðferðar við **HIV-sýkingu** eða **lifrabólgu B**)
- emtrícítabín (notað til meðferðar við **HIV-sýkingu**)
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyf.
- Cladribín (notað til meðferðar á loðfrumuhvítblæði)

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Meðganga

Ef þú ert barnshafandi, ef þú verður barnshafandi eða ráðgerir að verða barnshafandi skaltu ræða við lækinn um áhættu og ávinning fyrir þig og barnið af töku Epivir.

Epivir og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Epivir á meðgöngu gæti lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megí eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstgjöf

HIV-jákvæðar konur eiga ekki að hafa barn á brjósti, því HIV sýkingin getur borist í barnið með brjóstamjólk.

Lítið magn af innihaldsefnum Epivir getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða að hugsa um að hafa barn á brjósti:

Ræddu strax við lækinn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Epivir hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða stjórnunar véla.

Ef þú ert með sykursýki skaltu hafa í huga að hver skammtur (150 mg = 15 ml) inniheldur 3 g af sykri.

Epivir inniheldur súkrósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en Epivir er tekið inn. Súkrósi getur skemmt tennum.

Epivir inniheldur einnig rotvarnarefni (*parahýdroxybensóít*) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

3. Hvernig nota á Epivir

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Epivir má taka með eða án matar.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Epivir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða kvilla er tengjast HIV-sýkingu.

Vertu í sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Epivir nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega a.m.k. 25 kg

Venjulegur skammtur af Epivir er 30 ml (300 mg) á dag. Skammtinn má taka annaðhvort sem 15 ml (150 mg) tvisvar á dag (með um það bil 12 klst. á milli skammta), eða sem 30 ml (300 mg) einu sinni á dag.

Börn frá 3 mánaða aldri sem vega innan við 25 kg

Skammturinn ræðst af líkamsþyngd barnsins. Venjulegur skammtur af Epivir er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tvisvar á dag (með um það bil 12 klst. á milli skammta), eða 1 ml/kg (10 mg/kg) einu sinni á dag.

Notaðu skammtasprautuna sem fylgir til þess að mæla skammtana nákvæmlega.

1. **Fjarlægðu lokið.** Geymdu það á öruggum stað.
2. Haltu þétt um flöskuna og **þrýstu plastmillistykkinu ofan í stútinn.**
3. **Settu sprautuna** þétt í millistykkið.
4. Snúðu flöskunni á hvolf.
5. **Dragðu sprautustimpilinn út** þar til sprautan inniheldur fyrsta hluta af fullum skammti.
6. Snúðu flöskunni aftur rétt. **Taktu sprautuna** úr millistykkinu.
7. **Settu sprautuna í munninn** með því að setja sprautuendann að kinninni innanverðri. **Þrýstu stimplinum rólega inn**, þannig að þú hafir tíma til að kyngja. **Ekki** sprauta of hratt þannig að vökvinn spýtist aftur í kok, því þér gæti svelgst á.
8. **Endurtaktu skref 3 til 7** á sama hátt þar til þú hefur tekið allan skammtinn inn. *Ef skammturinn er 15 ml þarftu til dæmis að taka eina og hálfu sprautu af lyfinu.*
9. **Fjarlægðu sprautuna úr flöskunni** og **þvoðu** hana vandlega með hreinu vatni. Láttu hana þorna alveg áður en þú notar hana aftur.
10. **Settu lokið þétt aftur á flöskuna**, með millistykkið á sínum stað.

Ef þú eða barnið eruð með nýrnavandamál er hugsanlegt að skammtinum verði breytt.

Ræddu við lækinn ef þetta á við um þig eða barnið þitt.

Ef tekinn er stærri skammtur af Epivir en mælt er fyrir um

Ólíklegt er að það valdi alvarlegum vandamálum þótt þú takir óvart of mikið af Epivir. Ef þú tekur of mikið af Epivir skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Epivir

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Epivir eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir allar breytingar á heilsu þinni við lækinn.**

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Epivir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar síðar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af völdum samsettrar meðferðar við HIV“.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- útbrot
- hármisur (*skalli*).

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- hækkun á lifrarensímum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrotu í andliti, tungu eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarörðugleikum
- brisbólga
- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarkvillar, svo sem gula, lifrarstækkun eða fitulifur, lifrabólga

Mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- Hækkun á ensími sem kallast amýlasi

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- Mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)
- náladofi eða doði í handleggjum, fótleggjum, höndum eða fótum.

Aukaverkun sem getur komið örsjaldan fram í blóðprófum er:

- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aðrir hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem inniheldur Epivir getur valdið því að aðrir kvillar komi fram meðan á HIV-meðferð stendur.

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fram sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar á meðan þú tekur Epivir:

Láttu lækinn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvæfsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklega er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum

- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækninn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Epivir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Fargið einum mánuði eftir að glasið er opnað í fyrsta sinn.

Geymið Epivir við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6 Pakkningar og aðrar upplýsingar

Epivir inniheldur

Virka innihaldsefnið er lamivúdín.

Í mixtúrunni eru einnig eftirtalin innihaldsefni: sykurl (súkrósi 3 g/15 ml), metýlparahýdroxýbensóat, própýlparahýdroxýbensóat, vatnsfrí sítrónusýra, natríumsítrat, própýlenglýkól, vatn, tilbúin jarðarberja- og bananabragðefni.

Lyfið inniheldur 300 mg própýlenglýkól í hverjum 15 ml.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

Lýsing á útliti Epivir og pakkningastærðir

Epivir mixtúra er fánleg í hvítum pólýetýlenflöskum sem innhalda 240 ml af lausn. Í pakkningunni er sprauta til skömmtnar fyrir inntöku og plastmillistykki fyrir flöskuna.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Glaxo Operations UK Ltd
(undir heitinu GlaxoWellcome
Operations)

Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Bretland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga umlyfið:

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

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

Polska

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

France

ViiV Healthcare SAS

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA

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

Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur *lamivúdín*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Epivir
3. Hvernig nota á Epivir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Epivir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Epivir og við hverju það er notað

Epivir er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum og börnum.

Virka efnið í Epivir er lamivúdín. Epivir er retróveirulyf. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar*.

Epivir lækna ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölga einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Epivir á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Epivir

Ekki má nota Epivir:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir lamivúdíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (*talín upp í kafla 6*).

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Epivir

Sumir sem taka Epivir eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Epivir án samráðs við lækinn, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)
- **ef þú ert með nýrnvandamál** er hugsanlegt að skammtinum verði breytt.

Ræddu við lækinn ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.**

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Epivir.

Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð.

Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Epivir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Epivir.

Þessi lyf skal ekki nota með Epivir:

- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (t.d. xylitól, mannitól, lactitól eða maltitól) ef þau eru notuð reglulega
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, (notuð til meðferðar við **HIV-sýkingu** eða **lifrabólgu B**)
- emtrícítabín (notað til meðferðar við **HIV-sýkingu**)
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyf.
- Cladribín (notað til meðferðar á loðfrumuhvítblæði)

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Meðganga

Ef þú ert barnshafandi, ef þú verður barnshafandi eða ráðgerir að verða barnshafandi skaltu ræða við lækinn um áhættu og ávinning fyrir þig og barnið af töku Epivir.

Epivir og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Epivir á meðgöngu gæti lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstagjöf

HIV-jákvæðar konur eiga ekki að hafa barn á brjósti, því HIV sýkingin getur borist í barnið með brjóstamjólk.

Lítið magn af innihaldsefnum Epivir getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða að hugsa um að hafa barn á brjósti:

Ræddu strax við lækinn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Epivir hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða stjórnunar véla.

3. Hvernig nota á Epivir

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypið töfluna með svolitlu vatni. Epivir má taka með eða án matar.

Ef þú getur ekki gleypst töfluna heila má mylja hana og blanda saman við örlítið magn af mat eða drykk og taka allan skammtinn strax.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Epivir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða kvilla er tengjast HIV-sýkingu.

Vertu í sambandi við lækinn og ekki hætta að taka Epivir nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega 25 kg eða meira:

Venjulegur skammtur er ein 300 mg tafla einu sinni á dag.

150 mg styrkleiki af Epivir töflum er einnig fánlegur fyrir meðferð hjá börnum frá 3 mánaða aldri sem eru innan við 25 kg að þyngd.

Mixtúra er einnig fánleg til að nota við meðferð hjá börnum eldri en 3 mánaða, eða einstaklingum sem þurfa minni skammta en venjulega eða geta ekki tekið töflur.

Ef þú ert með nýrnvandamál er hugsanlegt að skammtinum verði breytt.

Ræddu við lækinn ef þetta á við um þig.

Ef tekinn er stærri skammtur af Epivir en mælt er fyrir um

Ólíklegt er að það valdi alvarlegum vandamálum þótt þú takir óvart of mikið af Epivir. Ef þú tekur of mikið af Epivir skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Epivir

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Epivir eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir allar breytingar á heilsu þinni við lækninn.**

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Epivir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar síðar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af völdum samsettrar meðferðar við HIV“.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- útbrot
- hármisur (*skalli*).

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- hækkun á lifrarensímum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota í andliti, tungu eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarörðugleikum
- brisbólga
- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarkvillar, svo sem gula, lifrarstækkun eða fitulifur, lifrarbólga

Mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðprófum er:

- Hækkun á ensími sem kallast amýlasi

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- Mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)
- náladofi eða doði í handleggjum, fótleggjum, höndum eða fótum.

Aukaverkun sem getur komið örsjaldan fram í blóðprófum er:

- misbrestur í framleiðslu beinmergs á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem inniheldur Epivir getur valdið því að aðrir kvillar komi fram meðan á HIV-meðferð stendur.

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fram sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar á meðan þú tekur Epivir:

Láttu lækinn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækinn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Epivir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið Epivir við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6 Pakkningar og aðrar upplýsingar

Epivir inniheldur

Virka innihaldsefnið er lamivúdín.

Í töflunum eru einnig eftirtalin önnur innihaldsefni:

Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (án glútens), magnesíumsterat.

Filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð, svart járnnoxíð (E172), makrógól, pólýsorbitat 80.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

Lýsing á útliti Epivir og pakkningastærðir

Epivir 300 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í hvítum pólýetýlenglösum eða þynnupakkningum sem innihalda 30 töflur. Þær eru gráar, demantslaga, filmuhúðaðar töflur, merktar „GXEJ7“ á annarri hliðinni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

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

eða

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

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Luxembourg/Luxemburg

ГлаксoСмитКлайн EОOД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.