

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna (Lamivudinum).

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg lamivudīna (Lamivudinum).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra 150 mg tablete satur 0,378 mg nātrija.

Katra 300 mg tablete satur 0,756 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes.

Baltas, rombveidīgas tabletes ar dalījuma līniju, abās pusēs iegravēts uzraksts "GX CJ7".

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes.

Pelēkas, rombveidīgas, vienā pusē iegravēts uzraksts "GX EJ7".

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Epivir kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem ir indicēts ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficēto pieaugušo un bērnu terapijai.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Epivir terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Epivir var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Lai nodrošinātu visas devas saņemšanu, tableti(-es) vislabāk ir norīt nesasmalcinātā veidā.

Epivir ir pieejams arī kā šķīdums iekšķīgai lietošanai bērniem pēc triju mēnešu vecuma ar ķermeņa masu < 14 kg vai pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem lamivudīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai aizstāj ar lamivudīna tabletēm, jāievēro ieteikumi par devu piemērošanu, kas raksturīgi šai zāļu formai (skatīt apakšpunktu 5.2.).

Alternatīvi, pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, tās ir iespējams sasmalcināt un pievienot pusšķidram ēdienam vai šķidrumam, kas viss tūlīt ir jāapēd vai jāizdzer (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg):

Epivir ieteicamā deva ir 300 mg dienā. Tas var tikt lietots vai nu pa 150 mg divas reizes dienā, vai pa 300 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

300 mg tablete ir piemērota tikai lietošanai vienu reizi dienā.

Bērni (ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg)

Epivir tablešu deva jānosaka atkarībā no ķermeņa masas.

*Bērni ar ķermeņa masu  $\geq 20$  kg –< 25 kg:* ieteicamā deva ir 225 mg dienā. To ir iespējams saņemt, lietojot 75 mg (pusi 150 mg tabletes) no rīta un 150 mg (veselu 150 mg tableti) vakarā vai 225 mg (pusotru 150 mg tableti) vienu reizi dienā.

*Bērni ar ķermeņa masu 14 kg –< 20 kg:* ieteicamā deva ir 150 mg dienā. To ir iespējams saņemt, lietojot 75 mg (pusi 150 mg tabletes) divreiz dienā vai 150 mg (veselu 150 mg tableti) vienu reizi dienā.

*Bērni no triju mēnešu vecuma:* tā kā šajā pacientu populācijā ar 300 mg tabletēm bez dalījuma līnijas nav iespējams nodrošināt devu precizitāti, ieteicams lietot Epivir 150 mg tabletes ar dalījuma līniju un ievērot attiecīgos norādījumus par ieteicamajām devām.

*Bērni līdz triju mēnešu vecumam:* pašlaik pieejamie ierobežotie dati ir nepietiekami, lai ieteiktu specifisku dozēšanas režīmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas pāriet no šo zāļu lietošanas divas reizes dienā uz to lietošanu vienu reizi dienā, ieteiktā vienu reizi dienā lietojamā deva (kā aprakstīts iepriekš) jālieto aptuveni 12 stundas pēc pēdējās divreiz dienā lietojamās devas un pēc tam ārstēšana jāturpina ar ieteikto vienu reizi dienā lietojamo devu (kā aprakstīts iepriekš) aptuveni ik pēc 24 stundām. Kad tiek pāriets atpakaļ pie zāļu lietošanas divas reizes dienā, pacientiem ieteiktā divas reizes dienā lietojamā deva jālieto aptuveni 24 stundas pēc pēdējās vienu reizi dienā lietojamās devas.

Īpašas populācijas

*Gados vecāki cilvēki:* specifiski dati nav pieejami, tomēr ar vecumu saistīto pārmaiņu, piemēram, nieru darbības pavājināšanās un hematoloģisko rādītāju noviržu dēļ šajā vecuma grupā jāievēro īpaša piesardzība.

*Nieru darbības traucējumi:* sakarā ar samazinātu klīrensu, lamivudīna koncentrācija ir paaugstināta pacientiem ar vidējiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Tādēļ pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss kļūst <30 ml/min, deva ir jāpielāgo, lietojot Epivir šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt tabulas).

*Ieteicamās devas - pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg)*

<b>Kreatinīna klīrenss (ml/min)</b>	<b>Pirmā deva</b>	<b>Uzturošā deva</b>
≥50	300 mg vai 150 mg	300 mg vienreiz dienā vai 150 mg divreiz dienā
30 līdz < 50	150 mg	150 mg vienreiz dienā
< 30	Tā kā nepieciešamas devas, kas mazākas par 150 mg, ieteicams lietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai.	
15–<30	150 mg	100 mg vienreiz dienā
5–<15	150 mg	50 mg vienreiz dienā
< 5	50 mg	25 mg vienreiz dienā

Nav pieejami dati par lamivudīna lietošanu bērniem ar nieru darbības traucējumiem. Balstoties uz pieņēmumu, ka lamivudīna klīrenss un kreatinīna klīrenss bērniem korelē līdzīgi kā pieaugušajiem, tiek ieteikts bērniem ar nieru darbības traucējumiem, atkarībā no kreatinīna klīrensa, devu mazināt tādās pašās proporcijās kā pieaugušajiem. Epivir 10 mg/ml iekšķīgi lietojamais šķīdums var būt vispiemērotākā zāļu forma, lai vismaz 3 mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg un ar nieru darbības traucējumiem, sasniegtu ieteicamo devu.

*Ieteicamās devas - bērni no 3 mēnešu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg:*

<b>Kreatinīna klīrenss (ml/min)</b>	<b>Pirmā deva</b>	<b>Uzturošā deva</b>
≥50	10 mg/kg vai 5 mg/kg	10 mg/kg vienreiz dienā vai 5 mg/kg divreiz dienā
30 līdz < 50	5 mg/kg	5 mg/kg vienreiz dienā
15 līdz < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg vienreiz dienā
5 līdz < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg vienreiz dienā
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg vienreiz dienā

*Aknu darbības traucējumi:* dati par pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem rāda, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Pamatojoties uz šiem datiem, nav nepieciešams mainīt medikamenta devu pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem, ja vien aknu darbības traucējumi nekombinējas ar nieru darbības traucējumiem.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Hipersensitivitāte pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Neiesaka lietot Epivir monoterapijas veidā.

*Nieru darbības traucējumi:* pacientiem ar vidējiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem lamivudīna terminālais eliminācijas pusperiods no plazmas ir palielināts samazināta klīrensa dēļ, tādēļ nepieciešams devu pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Trīskārša nukleozīdu terapija:* ir ziņojumi par lielu neizdevušās virusoloģiskās ārstēšanas gadījumu skaitu un agrīnu rezistences attīstību, lietojot lamivudīnu kombinācijā ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un abakavīru, kā arī ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un didanozīnu vienu reizi dienā.

*Oportūnistiskās infekcijas:* pacientiem, kas saņem Epivir vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ tiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

*Pankreatīts:* lietojot Epivir, pankreatīts ir novērots atsevišķiem pacientiem. Tomēr nav pilnīgi skaidrs, vai tā iemesls bija antiretrovīrusu terapija vai esošā HIV infekcija. Epivir lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas izmaiņas, kas liek domāt par pankreatītu.

*Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības in utero:* nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

*Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi:* pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

*Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms:* HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (bieži saukta par PCP). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

*Aknu slimība:* ja lamivudīns tiek lietots vienlaicīgi HIV un HBV ārstēšanai, papildu informācija par lamivudīna lietošanu hepatīta B infekcijas ārstēšanā ir pieejama *Zeffix Zāļu* aprakstā.

Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kas tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu hepatisku blakusefektu risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pārtraucot Epivir lietošanu pacientiem ar hepatīta B vīrusa koinfekciju, tiek rekomendēta periodiska aknu funkcionālo rādītāju un HBV replikācijas marķieru monitorēšana, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt *Zeffix Zāļu* aprakstu).

Pacientiem, kam ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro

atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija:* pētījumā, kurā piedalījās pediātriskie pacienti (skatīt 5.1. apakšpunktu, pētījums ARROW), bērniem, kuri saņēma Epivir šķīdumu iekšķīgai lietošanai, novēroja zemākus viroloģiskā nomākuma rādītājus un biežākus vīrusa rezistences gadījumus nekā bērniem, kuri saņēma tablešu zāļu formu.

Kad vien iespējams, bērniem vēlams lietot Epivir tablešu formā.

*Osteonekroze:* tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

*Zāļu mijiedarbība:* Epivir nedrīkst lietot kombinācijā ar jebkādiem citiem lamivudīnu saturošiem medikamentiem vai emtricitabīnu saturošiem medikamentiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metaboliskās mijiedarbības iespēja ir neliela sakarā ar ierobežoto metabolismu un saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, kā arī gandrīz pilnīgo renālo klīrensu.

Trimetoprima/sulfametoksazola lietošana devās 160 mg/800 mg trimetoprima komponenta dēļ palielināja ekspozīciju ar lamivudīnu par 40%, sulfametoksazola komponents mijiedarbībā netika iesaistīts. Tomēr, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu, lamivudīna devu mainīt nav nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lamivudīnam nav ietekmes uz trimetoprima vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Pacienti klīniski jānovēro, ja nepieciešams vienlaicīgi ievadīt šos medikamentus. Jāizvairās no lamivudīna lietošanas kopā ar augstām kotrimoksazola devām *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanā.

Jāapsver mijiedarbības iespēja ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm, īpaši, ja to galvenais eliminācijas ceļš ir aktīvā renālā sekrēcija, izmantojot organisko katjonu transportsistēmu, kā piemēram trimetoprimam. Citiem medikamentiem (piem. ranitidīns, cimetidīns) eliminācija tikai daļēji notiek, izmantojot šo mehānismu, tādēļ netika uzrādīta to mijiedarbība ar lamivudīnu. Nukleozīdu analogi (piem., didanozīns), tāpat kā zidovudīns, netiek izvadīti ar šī mehānisma palīdzību, un ir maz ticams, ka tie mijiedarbojas ar lamivudīnu.

Neliela  $C_{max}$  palielināšanās (28%) zidovudīnam ir novērota, lietojot to kopā ar lamivudīnu, taču kopējais līmenis (AUC) palika bez ievērojamām izmaiņām. Zidovudīnam nebija ietekmes uz lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Līdzīgās iedarbības dēļ Epivir nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, piemēram, emtricitabīnu. Turklāt Epivir nevajadzētu lietot kopā ar jebkādam citām lamivudīnu saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kladribīns: *in vitro* lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lamivudīna metabolismā netiek iesaistīts CYP3A, tādēļ mijiedarbība ar medikamentiem, kas tiek metabolizēti ar šīs sistēmas palīdzību, (piem. PI) ir maz ticama.

Sorbīta šķīduma (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) un vienas 300 mg devas lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija no devas atkarīgs lamivudīna iedarbības ( $AUC_{\infty}$ ) samazinājums par 14%, 32% un 36% un lamivudīna  $C_{max}$  samazinājums par 28%, 52% un 55% pieaugušajiem. Ja iespējams, jāizvairās no Epivir ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilitu, mannītu, lakītu, maltītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Vispārpieņemts, ka, lemjot par antiretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecei HIV infekcijas ārstēšanai un līdz ar to arī HIV vertikālās transmisijas riska mazināšanai jaundzimušajam, jāņem vērā kā dzīvnieku pētījumos iegūtie dati, tā arī grūtnieču ārstēšanā iegūtā klīniskā pieredze.

Ar lamivudīnu veiktie pētījumi dzīvniekiem liecina par agrīnas embrija bojāejas pieaugumu trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka cilvēkam lamivudīns šķērso placentas barjeru.

Vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad zāles grūtniecēm lietotas pirmajā trimestrī, un vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par malformatīvu toksicitāti un toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo. Klīniskas nepieciešamības gadījumā Epivir drīkst lietot grūtniecības laikā. Ņemot vērā šos datus, malformāciju rašanās risks cilvēkam ir maz ticams.

Ja pacientes, kurām ir hepatīta koinfekcija, tiek ārstētas ar lamivudīnu un zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ir jāapsver hepatīta recidīva iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

*Mitohondriju disfunkcija: in vitro un in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un /vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Pēc perorālas lamivudīna ievades tā koncentrācija mātes pienā ir līdzīga koncentrācijai serumā. Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātēs/bērnu pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami. Sievietēm, kas inficētas ar HIV, tiek rekomendēts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja, ka lamivudīns neietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ārstējot HIV slimību ar Epivir, ir ziņots par zemāk minētajām blakusparādībām.

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa organisma sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

*Retāk* - neitropēnija un anēmija (abas reizēm smagas), trombocitopēnija.

*Ļoti reti* - izolēta eritroīdo cilmsūnu aplāzija.

Nervu sistēmas traucējumi

*Bieži*- galvassāpes, bezmiegs.

*Ļoti reti*- perifērā neiropātija (vai parestēzija).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Ļoti reti*- laktacidoze.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Bieži*- klepus, nazāli simptomi.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži*- slikta dūša, vemšana, sāpes vai krampji vēderā, caureja.

*Reti*- pankreatīts, seruma amilāzes paaugstināšanās.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

*Retāk* - aknu enzīmu (ASaT, ALaT) līmeņa pārejoša paaugstināšanās.

*Reti*- hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

*Bieži*- izsitumi, alopecija.

*Reti* – angioneirotiska tūska.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

*Bieži*- artralģija, muskuļu darbības traucējumi.

*Reti*- rabdomiolīze.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Bieži*- nogurums, vājums, drudzis.

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).



## Pediatriskā populācija

1206 ar HIV inficēti trīs mēnešus līdz 17 gadus veci bērni tika iekļauti pētījumā ARROW (COL105677). No šiem bērniem 669 vienu vai divas reizes dienā saņēma abakavīru un lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem pēc zāļu lietošanas vienu vai divas reizes dienā salīdzinājumā ar pieaugušajiem netika novērotas ar drošumu saistītas papildu problēmas.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Vienreizēju ļoti lielu lamivudīna devu ievadīšana pētījumos ar dzīvniekiem neizraisīja toksiskus bojājumus nevienā orgānā. Pieejama ierobežota informācija par akūtas pārdozēšanas sekām cilvēkiem. Letālu gadījumu nebija, pacienti atveseļojās. Pēc šādas pārdozēšanas nav novēroti nekādi specifiski simptomi vai pazīmes.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, nepieciešamības gadījumā jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā iespējams lietot ilgstošu hemodialīzi, kaut gan šādi pētījumi nav veikti.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: nukleozīdu analogi, ATK kods: J05AF05.

#### Darbības mehānisms

Lamivudīns ir nukleozīdu analogs, kam piemīt aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) un hepatīta B vīrusu (HBV). Tas intracelulāri metabolizējas līdz aktīvajai daļai- lamivudīna 5'-trifosfātam; tas darbojas galvenokārt kā vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes ķēdes noslēdzējs. Trifosfātam ir selektīva inhibējoša iedarbība uz HIV-1 un HIV-2 replikāciju *in vitro*, tas iedarbojas arī uz zidovudīna rezistentajiem HIV klīniskajiem izolātiem. Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns, nevirapīns un zidovudīns).

#### Rezistence

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184V aminoskābes izmaiņu attīstīšanos vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes (RT) aktīvās vietas tuvumā. Šis variants rodas gan *in vitro*, gan HIV-1 inficētiem pacientiem, kas saņēmuši lamivudīnu saturošu antiretrovīrusu terapiju. M184V mutantiem raksturīga ievērojami samazināta jutība pret lamivudīnu un tie *in vitro* uzrāda samazinātu vīrusa replikācijas spēju. *In vitro* pētījumi uzrāda, ka zidovudīna rezistentie vīrusa izolāti var kļūt jūtīgi pret zidovudīnu, ja tie vienlaicīgi iegūst rezistenci pret lamivudīnu. Tomēr šādas atradnes klīniskā nozīme pagaidām nav skaidri noteikta.

*In vitro* iegūtie dati vedina domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas attīstību, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama NRTI, pret kuriem ir saglabāta jutība, terapijas uzsākšanai, nevis

lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tādā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI.

Krustiskā rezistence, ko izraisa M184V RT, attiecas tikai uz nukleozīdu inhibitoru klases antiretrovīrusu medikamentiem. Zidovudīns un stavudīns saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1. Abakavīrs saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1, kuram ir tikai M184V mutācija. M184V mutants uzrāda četrkārt mazāku jutību pret didanozīnu; šādas atradnes klīniskā nozīme nav zināma. *In vitro* jutības testēšana nav standartizēta, un rezultāti var atšķirties atkarībā no metodoloģiskajiem faktoriem.

*In vitro* lamivudīns uzrāda zemu citotoksicitāti attiecībā uz perifēro asiņu limfocītiem, limfocītu un monocītu makrofāgu šūnām un daudzām kaulu smadzeņu priekšteču šūnām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos lamivudīns, to kombinējot ar zidovudīnu, ir pazeminājis HIV-1 vīrusa slodzi un palielinājis CD4 šūnu skaitu. Klīniskie dati norādīja, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu izraisa ievērojamu slimības progresa un mortalitātes riska mazināšanos.

Klīniskos pētījumos ir iegūti pierādījumi tam, ka lamivudīns kopā ar zidovudīnu kavē zidovudīna rezistentu izolātu veidošanos personām, kas iepriekš nav saņēmušas antiretrovīrusu terapiju.

Lamivudīns tiek plaši lietots kā komponents antiretrovīrusu terapijas kombinācijās kopā ar citiem tās pašas klases medikamentiem (NRTI) vai citu klašu medikamentiem (PI, nenukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem).

Klīniskajos pētījumos iegūtie pierādījumi par pediatriem pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu kopā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem (abakavīrs, nevirapīns/efavirens vai zidovudīns), liecina, ka pediatriem pacientiem novērotais rezistences profils atklāto genotipisko substitūciju un to relatīvā biežuma ziņā ir līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

Klīniskajos pētījumos bērniem, kuri saņēma lamivudīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai vienlaicīgi ar citiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem iekšķīgai lietošanai, vīrusa rezistence radās biežāk nekā bērniem, kuri lietoja tabletes (skatīt aprakstu par klīnisko pieredzi pediatrikajā populācijā (pētījums ARROW) un 5.2. apakšpunktu).

Ir demonstrēts, ka vairāku medikamentu antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst lamivudīns, ir efektīva pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, kā arī pacientiem ar vīrusu, kuram ir M184V mutācijas.

Saistība starp *in vitro* HIV jutību pret lamivudīnu un klīnisko atbildes reakciju uz lamivudīnu saturošu terapiju vēl jāpēta.

Ir demonstrēts, ka lamivudīns, lietojot to 100 mg devā vienreiz dienā, ir efektīvs arī pieaugušu pacientu ar hronisku HBV infekciju ārstēšanai (sīkāku informāciju par klīniskajiem pētījumiem skat. Zeffix zāļu aprakstā). Tomēr HIV infekcijas ārstēšanai ir efektīva tikai 300 mg lamivudīna dienas deva (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem).

Lamivudīna iedarbība HIV pacientiem ar HBV koinfekciju nav īpaši pētīta.

*Lietošana vienreiz dienā (300 mg vienreiz dienā):* klīniskā pētījumā pierādīts, ka Epivir, lietojot vienu reizi dienā, nav mazāk efektīvs nekā lietojot divas reizes dienā. Šie rezultāti iegūti, pētot pacientus, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, galvenokārt asimptomātiskus HIV inficētus pacientus (CDC A stadija).

*Pediatrikajā populācijā:* randomizētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā ar HIV inficētiem pediatriem pacientiem randomizēti tika salīdzinātas shēmas, kad lamivudīns un abakavīrs tiek

lietots vienu vai divas reizes dienā. Pētījumā ARROW (COL105677) tika iekļauti 1206 bērni vecumā no trim mēnešiem līdz 17 gadiem, kuriem devas saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ārstēšanas vadlīnijām par devām (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*) tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas. Pēc 36 nedēļām, kuru laikā tika izmantota shēma ar abakavīra un lamivudīna lietošanu divas reizes dienā, 669 piemērotie pacienti tika randomizēti vai nu turpmākai zāļu lietošanai divas reizes dienā, vai abakavīra un lamivudīna lietošanai vienu reizi dienā vismaz 96 nedēļu garumā. Jāatzīmē, ka klīniskie dati par bērniem līdz viena gada vecumam šajā pētījumā nebija pieejami. Rezultāti ir apkopoti nākamajā tabulā.

**Pētījuma ARROW 48. un 96. nedēļā novērotā viroloģiskā atbildreakcija, pamatojoties uz HIV RNS līmeni < 80 kopiju/ml plazmas, salīdzinot randomizētu abakavīra un lamivudīna kombinācijas lietošanu vienu vai divas reizes dienā (saskaņā ar analīzes rezultātiem)**

	<b>Divas reizes dienā n (%)</b>	<b>Vienu reizi dienā n (%)</b>
<b>0. nedēļā (pēc ≥ 36 nedēļas ilgas ārstēšanas)</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-4,8 % (95 % TI -11,5% līdz +1,9%), p = 0,16	
<b>48. nedēļā</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-1,6 % (95 % TI -8,4% līdz +5,2%), p = 0,65	
<b>96. nedēļā</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-2,3 % (95 % TI -9,3% līdz +4,7%), p = 0,52	

Farmakokinētikas pētījumā (PENTA 15) četri viroloģiski kontrolēti pacienti līdz 12 mēnešu vecumam tika pārcelti no abakavīra un lamivudīna iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanas divas reizes dienā uz tā lietošanu vienu reizi dienā. 48. nedēļā trijiem pacientiem bija nenosakāma vīrusu slodze, un vienam pacientam plazmā bija 900 HIV RNS kopiju/ml. Šiem pacientiem netika novērotas nekādas ar drošumu saistītas problēmas.

Grupā, kas abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā, tika konstatēts, ka šāda lietošana nav mazāk iedarbīga par lietošanu divas reizes dienā, balstoties uz iepriekš definēto vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežu -12 % attiecībā uz primāro mērķa kritēriju < 80 kopiju/ml 48. nedēļā un 96. nedēļā (sekundārais mērķa kritērijs), kā arī visām pārējām pārbaudītajām sliekšņa vērtībām (< 200, < 400 un 1000 kopiju/ml), kas labi iekļāvās šajās vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežās. Apakšgrupu heterogenitātes analīze, salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā, nav pierādījusi, ka dzimumam, vecumam vai vīrusu slodzei randomizēšanas laikā būtu nozīmīga ietekme uz rezultātiem. Secinājumi apstiprināja vismaz līdzvērtīgu efektivitāti neatkarīgi no analīzes metodes.

Laikā, kad notika randomizācija, lai zāles lietotu vienreiz dienā vai divreiz dienā (0. nedēļa), tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši tablešu zāļu formas, vīrusu slodzes nomākums bija lielāks nekā pacientiem, kuri jebkurā brīdī bija saņēmuši zāles jebkāda šķīduma formā. Šīs atšķirības novēroja visās pētītajās dažāda vecuma grupās. Lietojot zāles vienreiz dienā, šādas nomākuma atšķirības starp tabletēm un šķīdumiem saglabājas līdz 96. nedēļai.

**Pacientu, kam HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <80 kopiju/ml, īpatsvars grupās, kurās pēc randomizācijas abakavīru+lamivudīnu lietoja vienreiz vai divreiz dienā: apakšgrupu analīze pēc zāļu formas**

	Divreiz dienā HIV-1 RNS plazmā <80 kopiju/ml: n/N (%)	Vienreiz dienā HIV-1 RNS plazmā <80 kopiju/ml: n/N (%)
0. nedēļa (pēc 36 nedēļu ilgas ārstēšanas)		
Jebkāda šķīdumu ietveroša shēma jebkurā laikā	14/26 (54)	15/30 (50)
Visās shēmās lietotas tabletes	236/305 (77)	222/305 (73)
96. nedēļa		
Jebkāda šķīdumu ietveroša shēma jebkurā laikā	13/26 (50)	17/30 (57)
Visās shēmās lietotas tabletes	221/300 (74)	213/301 (71)

Ar paraugiem, kuros bija >1000 HIV-1 RNS kopiju/ml plazmas, veica genotipiskās rezistences analīzes. To pacientu vidū, kuri kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem bija lietojuši lamivudīna šķīdumu, konstatēja vairāk rezistences gadījumu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija lietojuši tādas pašas zāļu devas, tikai tablešu formā. Tas atbilst mazākam vīrusa nomākuma apmēram, kāds novērots šiem pacientiem.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lamivudīns labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Perorālā lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir starp 80 un 85%. Pēc perorālas ievades vidējais laiks ( $t_{max}$ ), kas pāriet līdz maksimālas seruma koncentrācijas ( $C_{max}$ ) sasniegšanai, ir apmēram stunda. Balstoties uz datiem no pētījuma ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot terapeitiskās devās pa 150 mg divas reizes dienā, lamivudīna plato fāzes vidējie (CV)  $C_{max}$  un  $C_{min}$  plazmā ir attiecīgi 1,2 µg/ml (24%) un 0,09 µg/ml (27%). Vidējais (CV) AUC 12 stundu dozēšanas intervālam ir 4,7 µg.h/ml (18%). Lietojot terapeitiskās devās pa 300 mg vienu reizi dienā, plato fāzes vidējie (CV)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un 24 h AUC ir attiecīgi 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) un 8,9 µg.h/ml (21%).

Vadoties pēc  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ , un  $t_{max}$ , 150 mg tablete ir bioekvivalenta un proporcionāla attiecībā uz devu, salīdzinot ar 300 mg tableti. Vērtējot pēc  $AUC_{\infty}$  un  $C_{max}$ , pieaugušajiem Epivir tablešu lietošana ir bioekvivalenta Epivir iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanai. Pieaugušo un bērnu populācijā ir novērotas uzsūkšanās atšķirības (skatīt "Īpašas pacientu grupas").

Lamivudīna lietošana kopā ar ēdienu aizkavē  $t_{max}$  un pazemina  $C_{max}$  (par 47%). Tomēr lamivudīna absorbcijas daudzums (balstoties uz AUC) netiek ietekmēts.

Nav sagaidāms, ka sasmalcinātu tablešu lietošana kopā ar nelielu daudzumu pusšķidra ēdiena vai šķīduma varētu ietekmēt to farmaceutisko kvalitāti, līdz ar to nav sagaidāmas arī klīniskās efektivitātes izmaiņas. Šis secinājums ir balstīts uz fizikāli-ķīmiskajiem un farmakokinētiskajiem datiem, pieņemot, ka pacients sasmalcina un pārnes 100% tabletes, un norij nekavējoties.

Zidovudīna vienlaicīga ievadīšana izraisa zidovudīna koncentrācijas paaugstināšanos par 13% un maksimālo koncentrāciju palielināšanos plazmā par 28%. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par bīstamu pacientam, un devu pielāgošana nav nepieciešama.

## Izkliede

Intravenozie pētījumi uzrādīja, ka vidējais izplatīšanās tilpums ir 1,3 l/kg. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 7 stundas. Vidējais lamivudīna sistēmiskais klīrenss ir apmēram 0,32 l/h/kg, galvenā loma ir renālajam klīrensam (>70%) organisko katjonu transporta sistēmas ceļā.

Lamivudīns virs terapeitiskajām devām demonstrē lineāru farmakokinētiku un uzrāda ierobežotu saistīšanos ar galveno plazmas olbaltumu – albumīnu (<16-36% seruma albumīna *in vitro* pētījumos).

Ierobežoti dati liecina, ka lamivudīns penetrē centrālajā nervu sistēmā un sasniedz cerebrospinalo šķidrums (CSF). Vidējā CSF/seruma lamivudīna koncentrācijas attiecība 2-4 stundas pēc perorālas ievades bija apmēram 0,12. Patiesais lamivudīna penetrācijas apjoms CNS un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināmi.

## Biotransformācija

Aktīvās vielas, intracelulārā lamivudīna trifosfāta, eliminācijas pusperiods šūnā, salīdzinot ar plazmas lamivudīna eliminācijas pusperiodu (5 līdz 7 stundas), ir garāks (16 līdz 19 stundas). Pētot 60 veselus brīvprātīgos, ir pierādīts, ka Epivir 300 mg lietošana vienu reizi dienā koncentrācijas stabilizācijas stāvoklī ir farmakokinētiski līdzvērtīga Epivir 150 mg lietošanai divas reizes dienā, vadoties pēc intracelulārā trifosfāta AUC<sub>24</sub> un C<sub>max</sub>.

Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt neizmainīts renālās ekskrecijas ceļā. Lamivudīna metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem ir zema sakarā ar tā nelielo aknu metabolismu (5-10%) un mazo saistīšanos ar plazmas olbaltumiem.

## Eliminācija

Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Ieteicamās devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas zemāks par 50 ml/min, ir norādītas sadaļā par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trimetoprīma (kotrimoksazola sastāvdaļa) mijiedarbība ar lamivudīnu izraisa ekspozīcijas ar lamivudīnu paaugstināšanos par 40%, lietojot terapeitiskas devas. Ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu). Kotrimoksazola nozīmēšana kopā ar lamivudīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jāapsver.

## Īpašas pacientu grupas

**Bērni:** pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam lamivudīna absolūtā biopieejamība (aptuveni 58–66 %) ir samazināta. Bērniem tablešu lietošana vienlaicīgi ar citām antiretrovīrusu līdzekļu tabletēm rada lielāku lamivudīna AUC<sub>∞</sub> un C<sub>max</sub> plazmā nekā iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošana vienlaicīgi ar citiem iekšķīgi lietojamiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem lamivudīna iekšķīgi lietojamo šķīdumu, plazmā sasniegtā lamivudīna ekspozīcija ir pieaugušajiem novērotajā vērtību diapazonā. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem lamivudīna iekšķīgi lietojamās tabletes, plazmā sasniegtā lamivudīna ekspozīcija ir lielāka nekā iekšķīgi lietojamo šķīdumu saņēmušiem bērniem, jo ar tablešu formu tiek lietotas lielākas mg/kg devas, un tabletēm ir labāka biopieejamība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bērniem veiktajos farmakokinētiskos pētījumos lietojot gan iekšķīgi lietojamu šķīdumu, gan tablešu formu, ir novērots, ka vienādu kopējo dienas devu gadījumā lietošana vienu reizi dienā nodrošina tādu pašu AUC<sub>0-24</sub> kā lietošana divas reizes dienā.

Ir ierobežoti dati par farmakokinētiku pacientiem, kas jaunāki par 3 mēnešiem. Jaundzimušajiem pirmajā dzīves nedēļā, salīdzinot ar lielākiem bērniem, lamivudīna orālais klīrenss ir pazemināts. Domājams, ka tā iemesls ir nenobriedušās nieru funkcijas un variablā uzsūkšanās. Tādēļ, lai sasniegtu līdzīgu slodzi bērniem un pieaugušajiem, jaundzimušajiem piemērota deva ir 4 mg/kg/ dienā.

Glomerulārās filtrācijas novērtējums liek domāt, ka bērniem no 6 nedēļu vecuma piemērota deva varētu būt 8 mg/kg/ dienā, lai sasniegtu līdzīgu zāļu ekspozīciju bērniem un pieaugušajiem.

Dati par farmakokinētiku ir iegūti trijos farmakokinētikas pētījumos (PENTA 13, PENTA 15 un ARROW FK apakšpētījumā), kur iesaistīti bērni līdz 12 gadu vecumam. Iegūtie dati ir parādīti nākamajā tabulā.

**Visos pētījumos iegūto datu apkopojums par līdzsvara stāvoklī plazmā novēroto lamivudīna AUC<sub>0-24</sub> (µg•h/ml) un statistisko salīdzinājumu par iekšķīgu lietošanu vienu un divas reizes dienā**

Pētījums	Vecuma grupa	Lamivudīna lietošana pa 8 mg/kg vienu reizi dienā, ģeometriski vidējā vērtība (95 % TI)	Lamivudīna lietošana pa 4 mg/kg divas reizes dienā, ģeometriski vidējā vērtība (95 % TI)	Lietošana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar lietošanu divas reizes dienā, vidējā ģeometriski mazāko kvadrātu attiecība (90 % TI)
ARROW FK apakšpētījums 1. daļa	3–12 gadi (n = 35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2–12 gadi (n = 19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3–36 mēneši (n = 17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Pētījumā PENTA 15 lamivudīna ģeometriski vidējais AUC<sub>0-24</sub> plazmā (95 % TI) četriem pacientiem līdz 12 mēnešu vecumam, kuri no lietošanas divas reizes dienā tika pārceļti uz lietošanu vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu), bija 10,31 (6,26, 17,0) µg•h/ml, lietojot vienu reizi dienā, un 9,24 (4,66, 18,3) µg•h/ml, lietojot divas reizes dienā.

*Grūtniecība:* lamivudīna farmakokinētika pēc perorālas ievades vēlīnā grūtniecības laikā ir tāda pati kā sievietēm, kam nav grūtniecības.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lamivudīns lielās devās toksicitātes pētījumos dzīvniekiem nebija saistīts ar jebkādu toksisku ietekmi uz galvenajiem orgāniem. Izmantojot visaugstākās devas, tika atrasta neliela ietekme uz aknu un nieru funkciju indikatoriem, reizēm kopā ar aknu masas samazināšanos. Klīniski svarīgākā ietekme bija eritrocītu skaita samazināšanās un neitropēnija.

Pētot baktērijas, lamivudīns nav bijis mutagēns, bet, līdzīgi daudziem nukleozīdu analogiem, tas uzrāda aktivitāti, veicot *in vitro* citoģenētiskos pētījumus un peļu limfomas pētījumus. Lamivudīns nav uzrādījis genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reizi virs paredzamajiem klīniskajiem plazmas koncentrācijas līmeņiem. Tā kā lamivudīna *in vitro* mutagēno aktivitāti nav iespējams apstiprināt *in vivo*, tiek secināts, ka pacientiem lamivudīns nerada genotoksiskus draudus.

Transplacentārā genotoksicitātes pētījumā pērtiķiem tika salīdzināts zidovudīns viens pats un zidovudīna kombinācija ar lamivudīnu ekspozīcijās, kas ekvivalentas cilvēkam sasniedzamajām. Pētījumā tika konstatēts, ka augļiem, kas *in utero* tika pakļauti kombinācijas ietekmei, bija augstāks nukleozīdu analogu DNS inkorporācijas līmenis multiplos augļa orgānos un telomēra bija vairāk saīsinājusies nekā augļiem, kas bija pakļauti tikai zidovudīna ietekmei. Šo atklājumu klīniskā nozīmība nav zināma.

Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumi ar žurkām un pelēm neuzrādīja jebkādu karcinogenitātes potenciālu, kas būtu nozīmīgs cilvēkiem.

Fertilitātes pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka lamivudīns neietekmē tēviņu vai mātišu auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

*Tabletes kodols:*

Mikrokristāliskā celuloze (E460),  
nātrija cietes glikolāts,  
magnija stearāts

*Tabletes apvalks:*

Hipromeloze (E464),  
titāna dioksīds (E171),  
makrogols,  
polisorbāts 80.

#### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

Mikrokristāliskā celuloze (E460),  
nātrija cietes glikolāts,  
magnija stearāts

*Tabletes apvalks:*

Hipromeloze (E464),  
titāna dioksīds (E171),  
melns dzelzs oksīds (E172),  
makrogols, polisorbāts 80.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

HDPE pudeles- 5 gadi

PVH/ alumīnija folijas blisteriepakojum- 2 gadi

#### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

HDPE pudeles- 3 gadi

PVH/ alumīnija folijas blisteriepakojum- 2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

Bērniem neatveramas HDPE pudeles vai PVH/ alumīnija folijas blisteriepakojumi pa 60 tabletēm katrā.

### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

Bērniem neatveramas HDPE pudeles vai PVH/ alumīnija folijas blisteriepakojumi pa 30 tabletēm katrā.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

EU/1/96/015/001 (pudele)  
EU/1/96/015/004 (blisteriepakojums)

### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

EU/1/96/015/003 (pudele)  
EU/1/96/015/005 (blisteriepakojums)

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

Reģistrācijas datums: 1996. gada 8. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 28. jūlijs

### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

Reģistrācijas datums: 2001. gada 15. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 28. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epivir 10 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 10 mg lamivudīna (Lamivudinum).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra 15 ml deva staur 3 g saharozi (20% m/V)

Metilparahidroksibenzoāts

Propilparahidroksibenzoāts

Katra 15 ml deva satur 300 mg propilēnglikola.

Katra 15 ml deva satur 44,1 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Epivir kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem ir indicēts ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficēto pieaugušo un bērnu terapijai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Epivir terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Epivir var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg, Epivir ir pieejams arī tablešu formā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem lamivudīna tablešu lietošanu aizstāj ar lamivudīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai, jāievēro ieteikumi par devu piemērošanu, kas raksturīgi šai zāļu formai (skatīt apakšpunktu 5.2.).

Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, tableti(-es) var sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam pusšķīdra ēdiena vai šķidrums, kas tūlīt jāapēd vai jāizdzer (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg)*

Epivir ieteicamā deva ir 300 mg dienā. Tas var tikt lietots vai nu pa 150 mg (15 ml) divas reizes dienā, vai pa 300 mg (30 ml) vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Bērni (ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg)

*Bērni no viena gada vecuma:* ieteicamā deva ir 0,5 ml/kg (5 mg/kg) divas reizes dienā vai 1 ml/kg (10 mg/kg) vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

*Bērni no triju mēnešu līdz viena gada vecumam:* ieteicamā deva ir 0,5 ml/kg (5 mg/kg) divas reizes dienā. Ja lietošana divas reizes dienā nav iespējama, var apsvērt lietošanu pa 10 mg/kg vienu reizi dienā. Jāņem vērā, ka šajā populācijā iegūtie dati par lietošanu vienu reizi dienā ir ļoti ierobežoti (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Bērni līdz triju mēnešu vecumam:* pašlaik pieejamie dati ir nepietiekami, lai ieteiktu specifisku dozēšanas režīmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas pāriet no šo zāļu lietošanas divas reizes dienā uz to lietošanu vienu reizi dienā, ieteiktā vienu reizi dienā lietojamā deva (kā aprakstīts iepriekš) jālieto aptuveni 12 stundas pēc pēdējās divreiz dienā lietojamās devas un pēc tam ārstēšana jāturpina ar ieteikto vienu reizi dienā lietojamu devu (kā aprakstīts iepriekš) aptuveni ik pēc 24 stundām. Kad tiek pāriets atpakaļ pie zāļu lietošanas divas reizes dienā, pacientiem ieteiktā divas reizes dienā lietojamā deva jālieto aptuveni 24 stundas pēc pēdējās vienu reizi dienā lietojamās devas.

### Īpašas populācijas

*Gados vecāki cilvēki:* specifiski dati nav pieejami, tomēr ar vecumu saistīto pārmaiņu, piemēram, nieru darbības pavājināšanās un hematoloģisko rādītāju noviržu dēļ šajā vecuma grupā jāievēro īpaša piesardzība.

*Nieru darbības traucējumi:* sakarā ar samazinātu klīrensu, lamivudīna koncentrācija ir paaugstināta pacientiem ar vidējiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Tādēļ deva jāpielāgo (skatīt tabulas).

*Ieteicamās devas – pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg)*

<b>Kreatinīna klīrenss (ml/min)</b>	<b>Pirmā deva</b>	<b>Uzturošā deva</b>
≥50	300 mg (30 ml) vai 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) vienreiz dienā vai 150 mg (15 ml) divreiz dienā
30 līdz < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) vienreiz dienā
15 līdz < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) vienreiz dienā
5 līdz < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) vienreiz dienā
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) vienreiz dienā

Nav pieejami dati par lamivudīna lietošanu bērniem ar nieru darbības traucējumiem. Balstoties uz pieņēmumu, ka lamivudīna klīrenss un kreatinīna klīrenss bērniem korelē līdzīgi kā pieaugušajiem, tiek ieteikts bērniem ar nieru darbības traucējumiem, atkarībā no kreatinīna klīrensa, devu mazināt tādās pašās proporcijās kā pieaugušajiem. Epivir 10 mg/ml iekšķīgi lietojamais šķīdums var būt vispiemērotākā zāļu forma, lai vismaz 3 mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg un ar nieru darbības traucējumiem, sasniegtu ieteicamo devu.

*Ieteicamās devas - bērni no 3 mēnešu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg:*

<b>Kreatinīna klīrenss (ml/min)</b>	<b>Pirmā deva</b>	<b>Uzturošā deva</b>
≥50	10 mg/kg vai 5 mg/kg	10 mg/kg vienreiz dienā vai 5 mg/kg divreiz dienā
30 līdz < 50	5 mg/kg	5 mg/kg vienreiz dienā
15 līdz < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg vienreiz dienā

5 līdz < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg vienreiz dienā
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg vienreiz dienā

*Aknu darbības traucējumi:* dati par pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem rāda, ka aknu disfunkcija būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku. Pamatojoties uz šiem datiem, nav nepieciešams mainīt medikamenta devu pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem, ja vien aknu darbības traucējumi nekombinējas ar nieru darbības traucējumiem.

### 4.3. Kontrindikācijas

Hipersensitivitāte pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Neiesaka lietot Epivir monoterapijas veidā.

*Nieru darbības traucējumi:* pacientiem ar vidējiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem lamivudīna terminālais eliminācijas pusperiods no plazmas ir palielināts samazināta klīrensa dēļ, tādēļ nepieciešams devu pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Trīskārša nukleozīdu terapija:* ir ziņojumi par lielu neizdevušās virusoloģiskās ārstēšanas gadījumu skaitu un agrīnu rezistences attīstību, lietojot lamivudīnu kombinācijā ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un abakavīru, kā arī ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un didanozīnu vienu reizi dienā.

*Oportūnistiskās infekcijas:* pacientiem, kas saņem Epivir vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ tiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

*Pankreatīts:* lietojot Epivir, pankreatīts ir novērots atsevišķiem pacientiem. Tomēr nav pilnīgi skaidrs, vai tā iemesls bija antiretrovīrusu terapija vai esošā HIV infekcija. Epivir lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas izmaiņas, kas liek domāt par pankreatītu.

*Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības in utero:* nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

*Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi:* pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

*Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms:* HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tūklēnes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (bieži saukta par PCP). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

*Aknu slimība:* ja lamivudīns tiek lietots vienlaicīgi HIV un HBV ārstēšanai, papildu informācija par lamivudīna lietošanu hepatīta B infekcijas ārstēšanā ir pieejama *Zeffix Zāļu* aprakstā.

Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kas tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu hepatisku blakusefektu risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pārtraucot Epivir lietošanu pacientiem ar hepatīta B vīrusa koinfekciju, tiek rekomendēta periodiska aknu funkcionālo rādītāju un HBV replikācijas marķieru monitorēšana, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt *Zeffix Zāļu* aprakstu).

Pacientiem, kam ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Palīgvielas:* diabēta pacientiem jādara zināms, ka katra deva (150 mg=15 ml) satur 3 g saharozes.

Pacienti ar retām hereditārām fruktozes nepanesības problēmām, glikozes – galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību šīs zāles nedrīkst lietot.

Epivir satur metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu. Tie var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, novēlotas).

*Pediātriskā populācija:* pētījumā, kurā piedalījās pediātriskie pacienti (skatīt 5.1. apakšpunktu, pētījums ARROW), bērniem, kuri saņēma Epivir šķīdumu iekšķīgai lietošanai, novēroja zemākus viroloģiskā nomākuma rādītājus un biežākus vīrusa rezistences gadījumus nekā bērniem, kuri saņēma tablešu zāļu formu.

Kad vien iespējams, bērniem vēlams lietot tikai tablešu shēmu. Epivir iekšķīgi lietojamu šķīdumu vienlaicīgi ar sorbītu saturošām zālēm drīkst lietot tikai tad, ja tablešu shēmu izmantot nevar un terapijas ieguvums pārsniedz iespējamu risku, ieskaitot mazāku viroloģisko nomākumu. Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja Epivir tiek lietots vienlaicīgi ar ilgstoši lietotām sorbītu saturošām zālēm [piemēram, Ziagen iekšķīgi lietojamo šķīdumu]. Lai gan pētījumi nav veikti, tāda pati iedarbība var būt gaidāma, lietojot citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu, (skatīt 4.5. apakšpunktu)).

*Osteonekroze:* tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

*Zāļu mijiedarbība:* Epivir nedrīkst lietot kombinācijā ar jebkādiem citiem lamivudīnu saturošiem medikamentiem vai emtricitabīnu saturošiem medikamentiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Metaboliskās mijiedarbības iespēja ir neliela sakarā ar ierobežoto metabolismu un saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, kā arī gandrīz pilnīgo renālo klīrensu.

Trimetoprima/sulfametoksazola lietošana devās 160 mg/800mg trimetoprima komponenta dēļ palielināja ekspozīciju ar lamivudīnu par 40%, sulfametoksazola komponents mijiedarbībā netika iesaistīts. Tomēr, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu, lamivudīna devu mainīt nav nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lamivudīnam nav ietekmes uz trimetoprima vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Pacienti klīniski jānovēro, ja nepieciešams vienlaicīgi ievadīt šos medikamentus. Jāizvairās no lamivudīna lietošanas kopā ar augstām kotrimoksazola devām *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas un toksoplazmozes ārstēšanā.

Jāapsver mijiedarbības iespēja ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm, īpaši, ja to galvenais eliminācijas ceļš ir aktīvā renālā sekrēcija, izmantojot organisko katjonu transportsistēmu, kā piemēram trimetoprimam. Citiem medikamentiem (piem. ranitidīns, cimetidīns) eliminācija tikai daļēji notiek, izmantojot šo mehānismu, tādēļ netika uzrādīta to mijiedarbība ar lamivudīnu. Nukleozīdu analogi (piem., didanozīns), tāpat kā zidovudīns, netiek izvadīti ar šī mehānisma palīdzību, un ir maz ticams, ka tie mijiedarbojas ar lamivudīnu.

Neliela  $C_{max}$  palielināšanās (28%) zidovudīnam ir novērota, lietojot to kopā ar lamivudīnu, taču kopējais līmenis (AUC) palika bez ievērojamām izmaiņām. Zidovudīnam nebija ietekmes uz lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Līdzīgās iedarbības dēļ Epivir nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citiem citidīna analogiem, piemēram, emtricitabīnu. Turklāt Epivir nevajadzētu lietot kopā ar jebkādam citām lamivudīnu saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kladribīns: *in vitro* lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lamivudīna metabolismā netiek iesaistīts CYP3A, tādēļ mijiedarbība ar medikamentiem, kas tiek metabolizēti ar šīs sistēmas palīdzību, (piem. PI) ir maz ticama.

Sorbīta šķīduma (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) un vienas 300 mg devas lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija no devas atkarīgs lamivudīna iedarbības ( $AUC_{\infty}$ ) samazinājums par 14%, 32% un 36% un lamivudīna  $C_{max}$  samazinājums par 28%, 52% un 55% pieaugušajiem. Ja iespējams, jāizvairās no Epivir ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilitu, mannītu, lakītu, malītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Vispārpieņemts, ka, lemjot par antiretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecei HIV infekcijas ārstēšanai un līdz ar to arī HIV vertikālās transmisijas riska mazināšanai jaundzimušajam, jāņem vērā kā dzīvnieku pētījumos iegūtie dati, tā arī grūtnieču ārstēšanā iegūtā klīniskā pieredze.

Ar lamivudīnu veiktie pētījumi dzīvniekiem liecina par agrīnas embrija bojāejas pieaugumu trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka cilvēkam lamivudīns šķērso placentas barjeru.

Vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad zāles grūtniecēm lietotas pirmajā trimestrī, un vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par malformatīvu toksicitāti un toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo. Klīniskas nepieciešamības gadījumā Epivir drīkst lietot grūtniecības laikā. Ņemot vērā šos datus, malformāciju rašanās risks cilvēkam ir maz ticams.

Ja pacientes, kurām ir hepatīta koinfekcija, tiek ārstētas ar lamivudīnu un zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ir jāapsver hepatīta recidīva iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

*Mitohondriju disfunkcija: in vitro un in vivo* ir konstatēts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju zīdaiņiem, kuri intrauterīni un /vai postnatāli bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Pēc perorālas lamivudīna ievades tā koncentrācija mātes pienā ir līdzīga koncentrācijai serumā. Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami. Sievietēm, kas inficētas ar HIV, tiek rekomendēts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja, ka lamivudīns neietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ārstējot HIV slimību ar Epivir, ir ziņots par zemāk minētajām blakusparādībām.

Zemāk ir uzskaitītas blakusparādības, kam ir vismaz iespējama saistība ar terapiju, sadalot tās pa organisma sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtās sastopamības. Sastopamība tiek definēta kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

*Retāk* - neitropēnija un anēmija (abas reizēm smagas), trombocitopēnija.

*Ļoti reti* - izolēta eritroīdo cilmsūnu aplāzija.

Nervu sistēmas traucējumi  
*Bieži*- galvassāpes, bezmiegs.  
*Ļoti reti*- perifērā neiropātija (vai parestēzija).

Vielmaiņas un uztures traucējumi  
*Ļoti reti*- laktacidoze.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
*Bieži*- klepus, nazāli simptomi.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
*Bieži*- slikta dūša, vemšana, sāpes vai krampji vēderā, caureja.  
*Reti*- pankreatīts, seruma amilāzes paaugstināšanās.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
*Retāk*- aknu enzīmu (ASaT, ALaT) līmeņa pārejoša paaugstināšanās  
*Reti*- hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi  
*Bieži*- izsitumi, alopēcija.  
*Reti* – angioneirotiska tūska.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
*Bieži*- artralģija, muskuļu darbības traucējumi.  
*Reti*- rabdomiolīze.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
*Bieži*- nogurums, vājums, drudzis.

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

1206 ar HIV inficēti trīs mēnešus līdz 17 gadus veci bērni tika iekļauti pētījumā ARROW (COL105677). No šiem bērniem 669 vienu vai divas reizes dienā saņēma abakavīru un lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem pēc zāļu lietošanas vienu vai divas reizes dienā salīdzinājumā ar pieaugušajiem netika novērotas ar drošumu saistītas papildu problēmas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Vienreizēju ļoti lielu lamivudīna devu ievadīšana pētījumos ar dzīvniekiem neizraisīja toksiskus bojājumus nevienā orgānā. Pieejama ierobežota informācija par akūtas pārdozēšanas sekām cilvēkiem. Letālu gadījumu nebija, pacienti atveseļojās. Pēc šādas pārdozēšanas nav novēroti nekādi specifiski simptomi vai pazīmes.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, nepieciešamības gadījumā jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā iespējams lietot ilgstošu hemodialīzi, kaut gan šādi pētījumi nav veikti.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa – nukleozīdu analogi, ATĶ kods: J05AF05.

#### Darbības mehānisms

Lamivudīns ir nukleozīdu analogs, kam piemīt aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) un hepatīta B vīrusu (HBV). Tas intracelulāri metabolizējas līdz aktīvajai daļai- lamivudīna 5'-trifosfātam; tas darbojas galvenokārt kā vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes ķēdes noslēdzējs. Trifosfātam ir selektīva inhibējoša iedarbība uz HIV-1 un HIV-2 replikāciju *in vitro*, tas iedarbojas arī uz zidovudīna rezistentajiem HIV klīniskajiem izolātiem. Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns, nevirapīns un zidovudīns).

#### Rezistence

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184V aminoskābes izmaiņu attīstīšanos vīrusu atgriezeniskās transkriptāzes (RT) aktīvās vietas tuvumā. Šis variants rodas gan *in vitro*, gan HIV-1 inficētiem pacientiem, kas saņēmuši lamivudīnu saturošu antiretrovīrusu terapiju. M184V mutantiem raksturīga ievērojami samazināta jutība pret lamivudīnu un tie *in vitro* uzrāda samazinātu vīrusa replikācijas spēju. *In vitro* pētījumi uzrāda, ka zidovudīna rezistentie vīrusa izolāti var kļūt jutīgi pret zidovudīnu, ja tie vienlaicīgi iegūst rezistenci pret lamivudīnu. Tomēr šādas atradnes klīniskā nozīme pagaidām nav skaidri noteikta.

*In vitro* iegūtie dati vedina domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas attīstību, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama NRTI, pret kuriem ir saglabāta jutība, terapijas uzsākšanai, nevis lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tādā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI.

Krustiskā rezistence, ko izraisa M184V RT, attiecas tikai uz nukleozīdu inhibitoru klases antiretrovīrusu medikamentiem. Zidovudīns un stavudīns saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1. Abakavīrs saglabā savu antiretrovīrusu aktivitāti pret lamivudīna rezistentu HIV-1, kuram ir tikai M184V mutācija. M184V mutants uzrāda četrkārt mazāku jutību pret didanozīnu; šādas atradnes klīniskā nozīme nav zināma. *In vitro* jutības testēšana nav standartizēta, un rezultāti var atšķirties atkarībā no metodoloģiskajiem faktoriem.

*In vitro* lamivudīns uzrāda zemu citotoksicitāti attiecībā uz perifēro asiņu limfocītiem, limfocītu un monocītu makrofāgu šūnām un daudzām kaulu smadzeņu priekšteču šūnām.



## Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajos pētījumos lamivudīns, to kombinējot ar zidovudīnu, ir pazeminājis HIV-1 vīrusa slodzi un palielinājis CD4 šūnu skaitu. Klīniskie dati norādīja, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu izraisa ievērojamu slimības progresa un mortalitātes riska mazināšanos.

Klīniskos pētījumos ir iegūti pierādījumi tam, ka lamivudīns kopā ar zidovudīnu kavē zidovudīna rezistentu izolātu veidošanos personām, kas iepriekš nav saņēmušas antiretrovīrusu terapiju.

Lamivudīns tiek plaši lietots kā komponents antiretrovīrusu terapijas kombinācijās kopā ar citiem tās pašas klases medikamentiem (NRTI) vai citu klašu medikamentiem (PI, nenukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem).

Klīniskajos pētījumos iegūtie pierādījumi par pediatriem pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu kopā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem (abakavīrs, nevirapīns/efavirens vai zidovudīns), liecina, ka pediatriem pacientiem novērotais rezistences profils atklāto genotipisko substitūciju un to relatīvā biežuma ziņā ir līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

Klīniskajos pētījumos bērniem, kuri saņēma lamivudīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai vienlaicīgi ar citiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem iekšķīgai lietošanai, vīrusa rezistence radās biežāk nekā bērniem, kuri lietoja tabletes (skatīt aprakstu par klīnisko pieredzi pediatrikajā populācijā (pētījums ARROW) un 5.2. apakšpunktu).

Ir demonstrēts, ka vairāku medikamentu antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst lamivudīns, ir efektīva pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, kā arī pacientiem ar vīrusu, kuram ir M184V mutācijas.

Saistība starp *in vitro* HIV jutību pret lamivudīnu un klīnisko atbildes reakciju uz lamivudīnu saturošu terapiju vēl jāpēta.

Ir demonstrēts, ka lamivudīns, lietojot to 100 mg devā vienreiz dienā, ir efektīvs arī pieaugušu pacientu ar hronisku HBV infekciju ārstēšanai (sīkāku informāciju par klīniskajiem pētījumiem skat. Zeffix zāļu aprakstā). Tomēr HIV infekcijas ārstēšanai ir efektīva tikai 300 mg lamivudīna dienas deva (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem).

Lamivudīna iedarbība HIV pacientiem ar HBV koinfekciju nav īpaši pētīta.

*Lietošana vienreiz dienā (300 mg vienreiz dienā):* klīniskā pētījumā pierādīts, ka Epivir, lietojot vienu reizi dienā, nav mazāk efektīvs nekā lietojot divas reizes dienā. Šie rezultāti iegūti, pētot pacientus, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, galvenokārt asimptomātiskus HIV inficētus pacientus (CDC A stadija).

*Pediatrikajā populācijā:* randomizētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā ar HIV inficētiem pediatriem pacientiem randomizēti tika salīdzinātas shēmas, kad lamivudīns un abakavīrs tiek lietots vienu vai divas reizes dienā. Pētījumā ARROW (COL105677) tika iekļauti 1206 bērni vecumā no trim mēnešiem līdz 17 gadiem, kuriem devas saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ārstēšanas vadlīnijām par devām (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*) tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas. Pēc 36 nedēļām, kuru laikā tika izmantota shēma ar abakavīra un lamivudīna lietošanu divas reizes dienā, 669 piemērotie pacienti tika randomizēti vai nu turpmākai zāļu lietošanai divas reizes dienā, vai abakavīra un lamivudīna lietošanai vienu reizi dienā vismaz 96 nedēļu garumā. Jāatzīmē, ka klīniskie dati par bērniem līdz viena gada vecumam šajā pētījumā nebija pieejami. Rezultāti ir apkopoti nākamajā tabulā.

**Pētījuma ARROW 48. un 96. nedēļā novērotā viroloģiskā atbildreakcija, pamatojoties uz HIV RNS līmeni < 80 kopiju/ml plazmas, salīdzinot randomizētu abakavīra un lamivudīna kombināciju lietošanu vienu vai divas reizes dienā (saskaņā ar analīzes rezultātiem)**

	<b>Divas reizes dienā n (%)</b>	<b>Vienu reizi dienā n (%)</b>
<b>0. nedēļā (pēc ≥ 36 nedēļas ilgās ārstēšanas)</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-4,8 % (95 % TI -11,5% līdz +1,9%), p = 0,16	
<b>48. nedēļā</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-1,6 % (95 % TI -8,4% līdz +5,2%), p = 0,65	
<b>96. nedēļā</b>		
HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-2,3 % (95 % TI -9,3% līdz +4,7%), p = 0,52	

Farmakokinētikas pētījumā (PENTA 15) četri viroloģiski kontrolēti pacienti līdz 12 mēnešu vecumam tika pārcelti no abakavīra un lamivudīna iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanas divas reizes dienā uz tā lietošanu vienu reizi dienā. 48. nedēļā trijiem pacientiem bija nenosakāma vīrusu slodze, un vienam pacientam plazmā bija 900 HIV RNS kopiju/ml. Šiem pacientiem netika novērotas nekādas ar drošumu saistītas problēmas.

Grupā, kas abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā, tika konstatēts, ka šāda lietošana nav mazāk iedarbīga par lietošanu divas reizes dienā, balstoties uz iepriekš definēto vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežu -12 % attiecībā uz primāro mērķa kritēriju < 80 kopiju/ml 48. nedēļā un 96. nedēļā (sekundārais mērķa kritērijs), kā arī visām pārējām pārbaudītajām sliekšņa vērtībām (< 200, < 400 un 1000 kopiju/ml), kas labi iekļāvās šajās vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežās. Apakšgrupu heterogenitātes analīze, salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā, nav pierādījusi, ka dzimumam, vecumam vai vīrusu slodzei randomizēšanas laikā būtu nozīmīga ietekme uz rezultātiem. Secinājumi apstiprināja vismaz līdzvērtīgu efektivitāti neatkarīgi no analīzes metodes.

Laikā, kad notika randomizācija, lai zāles lietotu vienreiz dienā vai divreiz dienā (0. nedēļā), tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši tablešu zāļu formas, vīrusu slodzes nomākums bija lielāks nekā pacientiem, kuri jebkurā brīdī bija saņēmuši zāles jebkāda šķīduma formā. Šīs atšķirības novēroja visās pētītajās dažāda vecuma grupās. Lietojot zāles vienreiz dienā, šādas nomākuma atšķirības starp tabletēm un šķīdumiem saglabājas līdz 96. nedēļai.

**Pacientu, kam HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <80 kopiju/ml, īpatsvars grupās, kurās pēc randomizācijas abakavīru+lamivudīnu lietoja vienreiz vai divreiz dienā: apakšgrupu analīze pēc zāļu formas**

	Divreiz dienā HIV-1 RNS plazmā <80 kopiju/ml: n/N (%)	Vienreiz dienā HIV-1 RNS plazmā <80 kopiju/ml: n/N (%)
0. nedēļa (pēc 36 nedēļu ilgas ārstēšanas)		
Jebkāda šķīdumu ietveroša shēma jebkurā laikā	14/26 (54)	15/30 (50)
Visās shēmās lietotas tabletes	236/305 (77)	222/305 (73)
96. nedēļa		
Jebkāda šķīdumu ietveroša shēma jebkurā laikā	13/26 (50)	17/30 (57)
Visās shēmās lietotas tabletes	221/300 (74)	213/301 (71)

Ar paraugiem, kuros bija >1000 HIV-1 RNS kopiju/ml plazmas, veica genotipiskās rezistences analīzes. To pacientu vidū, kuri kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem bija lietojuši lamivudīna šķīdumu, konstatēja vairāk rezistences gadījumu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija lietojuši tādas pašas zāļu devas, tikai tablešu formā. Tas atbilst mazākam vīrusa nomākuma apmēram, kāds novērots šiem pacientiem.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lamivudīns labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Perorālā lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem parasti ir starp 80 un 85%. Pēc perorālas ievades vidējais laiks ( $t_{max}$ ), kas pāriet līdz maksimālas seruma koncentrācijas ( $C_{max}$ ) sasniegšanai, ir apmēram stunda. Balstoties uz datiem no pētījuma ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot terapeitiskās devās pa 150 mg divas reizes dienā, lamivudīna plato fāzes vidējie (CV)  $C_{max}$  un  $C_{min}$  plazmā ir attiecīgi 1,2 µg/ml (24%) un 0,09 µg/ml (27%). Vidējais (CV) AUC 12 stundu dozēšanas intervālam ir 4,7 µg.h/ml (18%). Lietojot terapeitiskās devās pa 300 mg vienu reizi dienā, plato fāzes vidējie (CV)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un 24 h AUC ir attiecīgi 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) un 8,9 µg.h/ml (21%).

Lamivudīna lietošana kopā ar ēdienu aizkavē  $t_{max}$  un pazemina  $C_{max}$  (par 47%). Tomēr lamivudīna absorbcijas daudzums (balstoties uz AUC) netiek ietekmēts.

Nav sagaidāms, ka sasmalcinātu tablešu lietošana kopā ar nelielu daudzumu pusšķidra ēdiena vai šķidruma varētu ietekmēt to farmaceitisko kvalitāti, līdz ar to nav sagaidāms arī klīniskās efektivitātes izmaiņas. Šis secinājums ir pamatots ar fizikāli-ķīmiskiem un farmakokinētiskiem datiem, pieņemot, ka pacients sasmalcina, pārnes un nekavējoties norij 100% tabletes.

Zidovudīna vienlaicīga ievadīšana izraisa zidovudīna koncentrācijas paaugstināšanos par 13% un maksimālo koncentrāciju palielināšanos plazmā par 28%. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par bīstamu pacientam, un devu pielāgošana nav nepieciešama.

### Izkliede

Intravenozie pētījumi uzrādīja, ka vidējais izplatīšanās tilpums ir 1,3 l/kg. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 7 stundas. Vidējais lamivudīna sistēmiskais klīrens ir apmēram 0,32 l/h/kg, galvenā loma ir renālajam klīrensam (>70%) organisko katjonu transporta sistēmas ceļā.

Lamivudīns virs terapeitiskajām devām demonstrē lineāru farmakokinētiku un uzrāda ierobežotu saistīšanos ar galveno plazmas olbaltumu – albumīnu (<16-36% seruma albumīna *in vitro* pētījumos).

Ierobežoti dati liecina, ka lamivudīns penetrē centrālajā nervu sistēmā un sasniedz cerebrospīnālo šķidrums (CSF). Vidējā CSF/seruma lamivudīna koncentrācijas attiecība 2–4 stundas pēc perorālas ievades bija apmēram 0,12. Patiesais lamivudīna penetrācijas apjoms CNS un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināmi.

### Biotransformācija

Aktīvās vielas, intracelulārā lamivudīna trifosfāta, eliminācijas pusperiods šūnā, salīdzinot ar plazmas lamivudīna eliminācijas pusperiodu (5 līdz 7 stundas), ir garāks (16 līdz 19 stundas). Pētot 60 veselus brīvpriņķīgos, ir pierādīts, ka Epivir 300 mg lietošana vienu reizi dienā koncentrācijas stabilizācijas stāvoklī ir farmakokinētiski līdzvērtīga Epivir 150 mg lietošanai divas reizes dienā, vadoties pēc intracelulārā trifosfāta  $AUC_{24}$  un  $C_{max}$ .

Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt neizmainīts renālās ekskrecijas ceļā. Lamivudīna metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem ir zema sakarā ar tā nelielo aknu metabolismu (5-10%) un mazo saistīšanos ar plazmas olbaltumiem.

### Eliminācija

Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Ieteicamās devas pacientiem ar kreatīna klīrensu, kas zemāks par 50 ml/min, ir norādītas sadaļā par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trimetoprīma (kotrimoksazola sastāvdaļas) mijiedarbība ar lamivudīnu izraisa ekspozīcijas ar lamivudīnu paaugstināšanos par 40%, lietojot terapeitiskas devas. Ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu). Kotrimoksazola nozīmēšana kopā ar lamivudīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jāapsver.

### Īpašas pacientu grupas

*Bērni:* pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam lamivudīna absolūtā biopieejamība (aptuveni 58–66 %) ir samazināta. Bērniem tablešu lietošana vienlaicīgi ar citām antiretrovīrusu līdzekļu tabletēm rada lielāku lamivudīna  $AUC_{\infty}$  un  $C_{max}$  plazmā nekā iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošana vienlaicīgi ar citiem iekšķīgi lietojamiem antiretrovīrusu līdzekļu šķīdumiem. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem lamivudīna iekšķīgi lietojamo šķīdumu, plazmā sasniegtā lamivudīna ekspozīcija ir pieaugušajiem novērotajā vērtību diapazonā. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem lamivudīna iekšķīgi lietojamās tabletes, plazmā sasniegtā lamivudīna ekspozīcija ir lielāka nekā iekšķīgi lietojamo šķīdumu saņēmušiem bērniem, jo ar tablešu formu tiek lietotas lielākas mg/kg devas, un tabletēm ir labāka biopieejamība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bērniem veiktajos farmakokinētikas pētījumos lietojot gan iekšķīgi lietojamu šķīdumu, gan tablešu formu, ir novērots, ka vienādu kopējo dienas devu gadījumā lietošana vienu reizi dienā nodrošina tādu pašu  $AUC_{0-24}$  kā lietošana divas reizes dienā.

Ir ierobežoti dati par farmakokinētiku pacientiem, kas jaunāki par 3 mēnešiem. Jaundzimušajiem pirmajā dzīves nedēļā, salīdzinot ar lielākiem bērniem, lamivudīna orālais klīrenss ir pazemināts. Domājams, ka tā iemesls ir nenobriedušās nieru funkcijas un variabla uzsūkšanās. Tādēļ, lai sasniegtu līdzīgu slodzi bērniem un pieaugušajiem jaundzimušajiem piemērota deva ir 4 mg/kg/ dienā. Glomerulārās filtrācijas novērtējums liek domāt, ka bērniem no 6 nedēļu vecuma piemērota deva varētu būt 8 mg/kg/ dienā, lai sasniegtu līdzīgu zāļu ekspozīciju bērniem un pieaugušajiem.

Dati par farmakokinētiku ir iegūti trijos farmakokinētikas pētījumos (PENTA 13, PENTA 15 un ARROW FK apakšpētījumā), kur iesaistīti bērni līdz 12 gadu vecumam. Iegūtie dati ir parādīti nākamajā tabulā.

**Visos pētījumos iegūto datu apkopojums par līdzsvara stāvoklī plazmā novēroto lamivudīna AUC<sub>0-24</sub> (µg•h/ml) un statistisko salīdzinājumu par iekšķīgu lietošanu vienu un divas reizes dienā**

Pētījums	Vecuma grupa	Lamivudīna lietošana pa 8 mg/kg vienu reizi dienā, ģeometriski vidējā vērtība (95 % TI)	Lamivudīna lietošana pa 4 mg/kg divas reizes dienā, ģeometriski vidējā vērtība (95 % TI)	Lietošana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar lietošanu divas reizes dienā, vidējā ģeometriski mazāko kvadrātu attiecība (90 % TI)
ARROW FK apakšpētījums 1. daļa	3–12 gadi (n = 35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2–12 gadi (n = 19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3–36 mēneši (n = 17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Pētījumā PENTA 15 lamivudīna ģeometriski vidējais AUC<sub>0-24</sub> plazmā (95 % TI) četriem pacientiem līdz 12 mēnešu vecumam, kuri no lietošanas divas reizes dienā tika pārcelti uz lietošanu vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu), bija 10,31 (6,26, 17,0) µg•h/ml, lietojot vienu reizi dienā, un 9,24 (4,66, 18,3) µg•h/ml, lietojot divas reizes dienā.

*Grūtniecība:* lamivudīna farmakokinētika pēc perorālas ievades vēlīnā grūtniecības laikā ir tāda pati kā sievietēm, kam nav grūtniecības.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lamivudīns lielās devās toksicitātes pētījumos dzīvniekiem nebija saistīts ar jebkādu toksisku ietekmi uz galvenajiem orgāniem. Izmantojot visaugstākās devas, tika atrasta neliela ietekme uz aknu un nieru funkciju indikatoriem, reizēm kopā ar aknu masas samazināšanos. Klīniski svarīgākā ietekme bija eritrocītu skaita samazināšanās un neitropēnija.

Pētot baktērijas, lamivudīns nav bijis mutagēns, bet, līdzīgi daudziem nukleozīdu analogiem, tas uzrāda aktivitāti, veicot *in vitro* citoģenētiskos pētījumus un peļu limfomas pētījumus. Lamivudīns nav uzrādījis genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reizi virs paredzamajiem klīniskajiem plazmas koncentrācijas līmeņiem. Tā kā lamivudīna *in vitro* mutagēno aktivitāti nav iespējams apstiprināt *in vivo*, tiek secināts, ka pacientiem lamivudīns nerada genotoksiskus draudus.

Transplacentārā genotoksicitātes pētījumā pērtiķiem tika salīdzināts zidovudīns viens pats un zidovudīna kombinācija ar lamivudīnu ekspozīcijās, kas ekvivalentas cilvēkam sasniedzamajām. Pētījumā tika konstatēts, ka augļiem, kas *in utero* tika pakļauti kombinācijas ietekmei, bija augstāks nukleozīdu analogu DNS inkorporācijas līmenis multiplos augļa orgānos un telomēra bija vairāk sāīsinājusies nekā augļiem, kas bija pakļauti tikai zidovudīna ietekmei. Šo atklājumu klīniskā nozīmība nav zināma.

Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumi ar žurkām un pelēm neuzrādīja jebkādu karcinogenitātes potenciālu, kas būtu nozīmīgs cilvēkiem.

Fertilitātes pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka lamivudīns neietekmē tēviņu vai mātišu auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze 20% m/V (3 g/15 ml)  
Metilparahidroksibenzoāts  
Propilparahidroksibenzoāts  
Bezūdens citronskābe  
Propilēnglikols  
Nātrija citrāts  
Sintētiskais zemeņu aromatizators  
Sintētiskais banānu aromatizators  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Iznīciniet perorālo šķīdumu vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai baltā, augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu, kas iepakota kartona kārbā. Iepakojumam pievienots arī polietilēna šļirces adapters un 10 ml perorālās dozēšanas šļirce, kas sastāv no polipropilēna korpusa (graduēts ml) un polietilēna virzuļa.

Pievienotā šļirce perorālai dozēšanai dod iespēju precīzi nomērīt izrakstīto šķīduma iekšķīgai lietošanai devu. Lietošanas instrukcija ir ievietota iepakojumā.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 8. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 28. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes:

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

vai

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

Šķīdums iekšķīgai lietošanai:

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES KASTĪTE, 60 APVALKOTĀS TABLETES (150 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes  
Tabletes ar dalījuma līniju

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

epivir 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE, 60 APVALKOTĀS TABLETES (150 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes  
Tabletes ar dalījuma līniju

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, 60 APVALKOTAS TABLETES (150 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur  
150 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

epivir 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 150 mg tabletes

lamivudine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

ViiV Healthcare BV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES KASTĪTE ŠĶĪDUMAM IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 10 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
Lamivudinam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs mililitrs šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 10 mg lamivudīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Šis produkts satur arī cukuru, konservantus: metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pudeles saturs:  
240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīciniet šķīdumu vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

epivir 10 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE ŠĶĪDUMAM IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 10 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs mililitrs šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 10 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Šis produkts satur arī cukuru, konservantus: metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pudeles saturs:  
240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīciniet šķīdumu vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES KASTĪTE, 30 APVALKOTĀS TABLETES (300 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur  
300 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

epivir 300 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE, 30 APVALKOTĀS TABLETES (300 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur  
300 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, 30 APVALKOTĀS TABLETES (300 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 300 mg apvalkotās tabletes  
Lamivudinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur  
300 mg lamivudīna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/015/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

epivir 300 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Epivir 300 mg tabletes

Lamivudine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

ViiV Healthcare BV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Epivir 150 mg apvalkotās tabletes

*Lamivudinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas
3. Kā lietot Epivir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Epivir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto**

**Epivir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.**

Epivir aktīvā viela ir lamivudīns. Epivir ir tāda veida zāles, ko sauc par antiretrovīrusu līdzekļiem. Tas pieder zāļu grupai, ko dēvē par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Epivir pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Epivir arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Epivir nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdz ārstēšanas efektivitātei.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas**

**Nelietojiet Epivir šādos gadījumos**

- Ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

**Īpaša piesardzība, lietojot Epivir, nepieciešama šādos gadījumos**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Epivir vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas, jo pretējā gadījumā hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sieviete);
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir **nieru darbības traucējumi**, deva var tikt mainīta.

**Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

## **Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Epivir.

**Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

## **Sargiet citus cilvēkus**

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

## **Citas zāles un Epivir**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Epivir lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

## **Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Epivir:**

- sorbītu un citus daudzvērtīgos cukura spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
- citas lamivudīnu saturošas zāles (lieto **HIV infekcijas** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai);
- emtricitabīns (lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- lielas antibiotikas **kotrimoksazola** devas;
- kladribīns, ko lieto matšūnu leikozes ārstēšanai.

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs tiek ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

## **Grūtniecība**

Ja esat grūtniece, ja Jums iestājas grūtniecība vai ja to plānojat, konsultējieties ar ārstu par risku un ieguvumu, kādu Jums un Jūsu bērnam rada Epivir lietošana.

Epivir un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Epivir grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

## **Barošana ar krūti**

**HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti**, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Epivir sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

**nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav domājams, ka Epivir varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.



### 3. Kā lietot Epivir

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz ūdens. Epivir var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Ja nevarat norīt veselas tabletes, tās var sasmalcināt un sajaukt ar nelielu daudzumu pārtikas vai dzēriena; visa deva jāizlieto nekavējoties.

#### **Regulāri uzturiet kontaktu ar ārstu**

Epivir palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

**Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas.**

#### **Cik daudz zāļu lietot**

**Pieaugušie, pusaudži un bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg:**

**Parastā Epivir deva ir 300 mg dienā.** To ir iespējams saņemt, saskaņā ar ārsta norādījumiem lietojot vai nu pa vienai 150 mg tabletei divas reizes dienā (aptuveni ar 12 stundu starplaiku), vai divas 150 mg tabletes vienu reizi dienā.

**Bērni ar ķermeņa masu vismaz 20 kg un mazāk kā 25 kg**

**Parastā Epivir deva ir 225 mg vienu reizi dienā.** To ir iespējams saņemt, saskaņā ar ārsta norādījumiem lietojot vai nu 75 mg (pusi 150 mg tabletes) no rīta un 150 mg (vienu veselu 150 mg tableti) vakarā, vai 225 mg (pusotru 150 mg tableti) vienu reizi dienā.

**Bērni ar ķermeņa masu vismaz 14 kg un mazāk kā 20 kg**

**Parastā Epivir deva ir 150 mg vienu reizi dienā.** To ir iespējams saņemt, saskaņā ar ārsta norādījumiem lietojot vai nu pa 75 mg (pusei 150 mg tabletes) divas reizes dienā (aptuveni ar 12 stundu starplaiku), vai 150 mg (vienu 150 mg tableti) vienu reizi dienā.

Lai ārstētu bērnus pēc 3 mēnešu vecuma, cilvēkus, kuriem nepieciešama parasto mazāka deva vai kuri nevar lietot tabletes, pieejams arī šķīdums iekšķīgai lietošanai.

**Ja Jums vai Jūsu bērnam ir nieru darbības traucējumi,** deva var tikt mainīta.

Ja tas attiecināms uz Jums vai Jūsu bērnu, **konsultējieties ar ārstu.**

#### **Ja esat lietojis Epivir vairāk nekā noteikts**

Nav domājams, ka, nejauši lietojot Epivir vairāk nekā noteikts, varētu rasties kādas nopietnas problēmas. Ja esat lietojis zāles vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Epivir**

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Epivir vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

**Bez tālāk minētajām Epivir blakusparādībām** kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

##### **Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- slikta dūša (*nelabums*);
- vemšana;
- caureja;
- vēdersāpes;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- muskuļu sāpes un diskomforts;
- sāpes locītavās;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- klepus;
- kairināts vai tekošs deguns;
- izsitumi;
- matu izkrišana (*alopēcija*).

##### **Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

Retākas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- samazināts asins recēšanā iesaistīto šūnu skaits (*trombocitopēnija*);
- zems eritrocītu skaits (*anēmija*) vai zems leikocītu skaits (*neitropēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

##### **Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- nopietna alerģiska reakcija ar sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- muskuļaudu sairšana;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*).

Reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- paaugstināts enzīma amilāzes līmenis.

### **Ļoti retas blakusparādības**

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs);
- roku, kāju, plaukstu vai pēdu notirpums vai nejutīgums.

Ļoti reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt jaunas asins šūnas (*izolēta eritrocītu aplāzija*).

### **Ja Jums rodas blakusparādības**

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam**.

### **Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā**

Epivir ietveroša kombinētā terapija HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

### **Iespējams senu infekciju uzliesmojums**

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportunistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportunistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem organisma audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Jums Epivir lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

**nekavējoties informējiet par to ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

### **Jums var rasties problēmas ar kauliem**

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

### **Osteonekrozes pazīmes ir šādas:**

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

**ziņojiet par to savam ārstam.**

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Epivir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt Epivir temperatūrā līdz 30°C.

Ja Jums ir nevajadzīgas Epivir tabletes, tās nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Epivir satur

Aktīvā viela ir lamivudīns.

Tabletes satur arī tālāk minētās citas sastāvdaļas:

*tabletes kodolā:* mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (bez glutēna), magnija stearāts.

*apvalkā:* hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols, polisorbāts 80.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### Epivir ārējais izskats un iepakojums

Epivir 150 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas baltās polietilēna pudelītēs vai blisteros pa 60 tabletēm. Tās ir baltas rombveidīgas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju, no abām pusēm marķētas ar kodu "GXCJ7".

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Ražotājs

Glaxo Operations UK Limited  
(tirgū ar nosaukumu Glaxo  
Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Lielbritānija

vai

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

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
[es-ci@viiivhealthcare.com](mailto:es-ci@viiivhealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viiivhealthcare.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 srl/bv  
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)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,  
LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com](mailto:viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Epivir 10 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *Lamivudinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums (vai Jūsu bērnam). Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas
3. Kā lietot Epivir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Epivir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto**

**Epivir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.**

Epivir aktīvā viela ir lamivudīns. Epivir ir tāda veida zāles, ko sauc par antiretrovīrusu līdzekļiem. Tas pieder zāļu grupai, ko dēvē par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Epivir pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Epivir arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Epivir nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdz ārstēšanas efektivitātei.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas**

**Nelietojiet Epivir šādos gadījumos**

- Ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

**Īpaša piesardzība, lietojot Epivir, nepieciešama šādos gadījumos**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Epivir vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas, jo pretējā gadījumā hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir nopietns **liekais svars** (īpaši, ja esat sieviete);
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir **nieru darbības traucējumi**, deva var tikt mainīta.

**Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

## **Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Epivir.

**Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

## **Sargiet citus cilvēkus**

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

## **Citas zāles un Epivir**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Epivir lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

- **Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Epivir:** sorbītu un citus daudzvērtīgos cukura spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;
- citas lamivudīnu saturošas zāles (lieto **HIV infekcijas** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai);
- emtricitabīns (lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- lielas antibiotikas **kotrimoksazola** devas;
- kladribīns, ko lieto matšūnu leikozes ārstēšanai.

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs tiek ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

## **Grūtniecība**

Ja esat grūtniece, ja Jums iestājas grūtniecība vai ja to plānojat, konsultējieties ar ārstu par risku un ieguvumu, kādu Jums un Jūsu bērnam rada Epivir lietošana.

Epivir un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Epivir grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

## **Barošana ar krūti**

**HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti**, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Epivir sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

**nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav domājams, ka Epivir varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.



## Svarīga informācija par kādu no Epivir sastāvdaļām

**Ja Jums ir diabēts, ņemiet vērā, ka katra deva (150 mg = 15 ml) satur 3 g cukura.**

Epivir satur saharozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Epivir, konsultējieties ar ārstu. Saharoze var būt kaitīga zobiem.

Epivir satur arī konservantus (*parahidroksibenzoātus*), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

### 3. Kā lietot Epivir

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Epivir var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

#### Regulāri uzturiet kontaktu ar ārstu

Epivir palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

**Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas.**

#### Cik daudz zāļu lietot

**Pieaugušie, pusaudži un bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg**

**Parastā Epivir deva ir 30 ml (300 mg) dienā.** To ir iespējams saņemt, lietojot vai nu pa 15 ml (150 mg) divas reizes dienā (aptuveni ar 12 stundu starplaiku), vai 30 ml (300 mg) vienu reizi dienā.

**Bērni vecumā no 3 mēnešiem ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg**

**Devu ir atkarīga no bērna ķermeņa masas.** Parastā Epivir deva ir pa 0,5 ml/kg (5 mg/kg) divas reizes dienā (aptuveni ar 12 stundu starplaiku) vai pa 1 ml/kg (10 mg/kg) vienu reizi dienā.

Precīzai devas nomērīšanai izmantojiet iepakojumam pievienoto šļirci iekšķīgi lietojamo zāļu dozēšanai.

1. **Noņemiet pudeles vāciņu.** Novietojiet to drošā vietā.
2. Stingri turiet pudeli. **Iespiediet plastmasas adapteru pudeles kakliņā.**
3. Cieši **ievietojiet šļirci** adapterā.
4. Apgrieziet pudeli otrādi.
5. **Velciet uz āru šļirces virzuli**, līdz šļircē ir pirmā daļa no Jūsu pilnās devas.
6. Apgrieziet pudeli ar pareizo galu uz augšu. **Izņemiet šļirci** no adaptera.
7. **Ievietojiet šļirci mutē**, šļirces galu spiežot pret vaiga iekšpusi. **Lēni spiediet virzuli uz iekšu**, lai būtu laiks norīt zāles. **Nespiediet pārāk stipri**, jo spēcīga strūkļa pret rīkles mugurējo sienu var izraisīt aizrīšanos.
8. **Atkārtojiet 3.–7. punktu**, līdz ir saņemta visa deva. *Piemēram, ja Jūsu deva ir 15 ml, Jums jālieto viena pilna šļirce un viena puse šļirces zāļu.*
9. **Izņemiet šļirci no pudeles** un rūpīgi **nomazgājiet** aukstā ūdenī. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet tai pilnībā nožūt.
10. Ar vāciņu **cieši aizveriet pudeli**, atstājot adapteru vietā.

**Ja Jums vai Jūsu bērnam ir nieru darbības traucējumi**, deva var tikt mainīta.

Ja tas attiecināms uz Jums vai Jūsu bērnu, **konsultējieties ar ārstu.**

#### Ja esat lietojis Epivir vairāk nekā noteikts

Nav domājams, ka, nejauši lietojot Epivir vairāk nekā noteikts, varētu rasties kādas nopietnas problēmas. Ja esat lietojis zāles vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam

vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

### **Ja esat aizmirsis lietot Epivir**

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Epivir vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

**Bez tālāk minētajām Epivir blakusparādībām** kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

### **Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- slikta dūša (*nelabums*);
- vemšana;
- caureja;
- vēdersāpes;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- muskuļu sāpes un diskomforts;
- sāpes locītavās;
- miega traucējumi (*bezmiags*);
- klepus;
- kairināts vai tekošs deguns;
- izsitumi;
- matu izkrišana (*alopēcija*).

### **Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

Retākas blakusparādības, kas konstatējamas ar asins analīžu palīdzību:

- samazināts asins recēšanā iesaistīto šūnu skaits (*trombocitopēnija*);
- zems eritrocītu skaits (*anēmija*) vai zems leukocītu skaits (*neitropēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

### **Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- nopietna alerģiska reakcija ar sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības;

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
  - muskuļaudu sairšana;
  - aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*).
- Reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:
- paaugstināts enzīma *amilāzes* līmenis.

### **Ļoti retas blakusparādības**

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs);
- roku, kāju, plaukstu vai pēdu notirpums vai nejutīgums.

Ļoti reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt jaunas asins šūnas (*izolēta eritrocītu aplāzija*).

### **Ja Jums rodas blakusparādības**

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.**

### **Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā**

Kombinētā terapija, piemēram, Epivir, HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

### **Iespējams senu infekciju uzliesmojums**

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportunistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportunistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veseliem organisma audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Jums Epivir lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

**nekavējoties informējiet par to ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

### **Jums var rasties problēmas ar kauliem**

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par osteonekrozi. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

### **Osteonekrozes pazīmes ir šādas:**

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

**ziņojiet par to savam ārstam.**

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Epivir**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Iznīcināt vienu mēnesi pēc pirmās atvēršanas.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Ja Jums ir nevajadzīgs Epivir šķīdums, to nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Epivir satur**

Aktīvā viela ir lamivudīns.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai satur arī tālāk minētās citas sastāvdaļas: cukurs (3 g saharozes/15 ml), metilparahidroksibenzoāts, propilparahidroksibenzoāts, bezūdens citronskābe, nātrija citrāts, propilēnglikols, ūdens, mākslīgas zemeņu un banānu aromātvielas.

Šīs zāles satur 300 mg propilēnglikola katros 15 ml.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **Epivir ārējais izskats un iepakojums**

Epivir šķīdums iekšķīgai lietošanai ir iepakots baltā polietilēna pudelē, kurā ir 240 ml šķīduma. Iepakojumam pievienota šļirce iekšķīgi lietojamā šķīduma dozēšanai, kā arī plastmasas adapters.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Ražotājs**

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

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

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto: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 Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
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)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Epivir 300 mg apvalkotās tabletes

*Lamivudinum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas
3. Kā lietot Epivir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Epivir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Epivir un kādam nolūkam to lieto**

**Epivir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem.**

Epivir aktīvā viela ir lamivudīns. Epivir ir tāda veida zāles, ko sauc par antiretrovīrusu līdzekļiem. Tas pieder zāļu grupai, ko dēvē par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Epivir pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Epivir arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Epivir nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdzī ārstēšanas efektivitātei.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Epivir lietošanas**

**Nelietojiet Epivir šādos gadījumos**

- Ja Jums ir **alerģija** pret lamivudīnu vai kādu citu (*6. punktā minēto*) šo zāļu sastāvdaļu.  
Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

**Īpaša piesardzība, lietojot Epivir, nepieciešama šādos gadījumos**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Epivir vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas, jo pretējā gadījumā hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir nopietns **liekais svars** (īpaši, ja esat sieviete);
- **ja Jums ir nieru darbības traucējumi**, deva var tikt mainīta.

**Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

## **Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Epivir.

**Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

## **Sargiet citus cilvēkus**

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

## **Citas zāles un Epivir**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Epivir lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

**Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Epivir:** sorbītu un citus daudzvērtīgos cukura spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, lakītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri;

- citas lamivudīnu saturošas zāles (lieto **HIV infekcijas** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai);
- emtricitabīns (lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- lielas antibiotikas **kotrimoksazola** devas;
- kladribīns, ko lieto matšūnu leikozes ārstēšanai.

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs tiekat ārstēti ar kādām no šīm zālēm.

## **Grūtniecība**

Ja esat grūtniece, ja Jums iestājas grūtniecība vai ja to plānojat, konsultējieties ar ārstu par risku un ieguvumu, kādu Jums un Jūsu bērnam rada Epivir lietošana.

Epivir un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Epivir grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

## **Barošana ar krūti**

**HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti**, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Neliels daudzums Epivir sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,  
**nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav domājams, ka Epivir varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.



### 3. Kā lietot Epivir

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens. Epivir var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Ja nevarat norīt veselas tabletes, tās var sasmalcināt un sajaukt ar nelielu daudzumu pārtikas vai dzēriena; visa deva jāizlieto nekavējoties.

#### **Regulāri uzturiet kontaktu ar ārstu**

Epivir palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

**Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Epivir bez ārsta ziņas.**

#### **Cik daudz zāļu lietot**

**Pieaugušie, pusaudži un bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg**

**Parastā deva ir viena 300 mg tablete vienu reizi dienā.**

Lai ārstētu bērnus no triju mēnešu vecuma vai ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg, ir pieejamas arī 150 mg stipruma Epivir tabletes.

Lai ārstētu bērnus no 3 mēnešu vecuma, cilvēkus, kuriem nepieciešama parasto mazāka deva vai kuri nevar lietot tabletes, pieejams arī šķīdums iekšķīgai lietošanai.

**Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu deva var tikt mainīta.**

Ja tas attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

#### **Ja esat lietojis Epivir vairāk nekā noteikts**

Nav domājams, ka, nejauši lietojot Epivir vairāk nekā noteikts, varētu rasties kādas nopietnas problēmas. Ja esat lietojis zāles vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Epivir**

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### 4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Epivir vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

**Bez tālāk minētajām Epivir blakusparādībām** kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

### **Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- slikta dūša (*nelabums*);
- vemšana;
- caureja;
- vēdersāpes;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- muskuļu sāpes un diskomforts;
- sāpes locītavās;
- miega traucējumi (*bezmiags*);
- klepus;
- kairināts vai tekošs deguns;
- izsitumi;
- matu izkrišana (*alopēcija*).

### **Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

Retākas blakusparādības, kas konstatējamas ar asins analīžu palīdzību:

- samazināts asins recēšanā iesaistīto šūnu skaits (*trombocitopēnija*);
- zems eritrocītu skaits (*anēmija*) vai zems leukocītu skaits (*neitropēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

### **Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- nopietna alerģiska reakcija ar sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas grūtības;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- muskuļaudu sairšana;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*).

Reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- paaugstināts enzīma *amilāzes* līmenis.

### **Ļoti retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem:

- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs);
- roku, kāju, plaukstu vai pēdu notirpums vai nejutīgums.

Ļoti reta blakusparādība, kas konstatējama ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja izstrādāt jaunas asins šūnas (*izolēta eritrocītu aplāzija*).

### **Ja Jums rodas blakusparādības**

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam**.

## Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā

Epivir ietveroša kombinētā terapija HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

### Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportunistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportunistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem organisma audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Jums Epivir lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

**nekavējoties informējiet par to ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

### Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

### Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

**ziņojiet par to savam ārstam.**

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Epivir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt Epivir temperatūrā līdz 30°C.

Ja Jums ir nevajadzīgas Epivir tabletes, tās nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Eпивir satur

Aktīvā viela ir lamivudīns.

Tabletes satur arī tālāk minētās citas sastāvdaļas:

*tabletes kodolā*: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (bez glutēna), magnija stearāts.

*apvalkā*: hipromeloze, titāna dioksīds, melnais dzelzs oksīds (E172), makrogols, polisorbāts 80.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### Eпивir ārējais izskats un iepakojums

Eпивir 300 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas baltās polietilēna pudelītēs vai blisteros pa 30 tabletēm.

Tās ir pelēkas rombveidīgas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju, no vienas puses marķētas ar kodu "GXEJ7".

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Ražotājs

Glaxo Operations UK Limited  
(tirgū ar nosaukumu Glaxo  
Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Lielbritānija

vai

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

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**Belgiē/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
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](mailto: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 Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
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)33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.