

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 150 mg comprimate filmate

Epivir 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Epivir 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg.

Epivir 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 300 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 150 mg conține sodiu 0,378 mg.

Fiecare comprimat de 300 mg conține sodiu 0,756 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Epivir 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate

Comprimate cu linie mediană, albe, de formă romboidală și inscripționate cu “GX CJ7” pe ambele fețe.

Epivir 300 mg comprimate filmate

Comprimate filmate

Comprimate gri, de formă romboidală și inscripționate cu “GX EJ7” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epivir este indicat ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Epivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru a se asigura administrarea dozei întregi de medicament, comprimatul(ele) trebuie înghițit(e) întreg(i), fără a fi zdrobit(e).

Epivir este de asemenea disponibil și sub formă de soluție orală pentru copii cu vârsta de peste trei luni și care cântăresc mai puțin de 14 kg, sau pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate (vezi pct. 4.4).

Pacienții care trec de la administrarea de lamivudină sub formă de soluție orală la utilizarea de lamivudină sub formă de comprimate trebuie să urmeze recomandările de doze specifice formei farmaceutice (vezi pct. 5.2).

O altă alternativă, pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele, este sfărâmarea comprimatelor și amestecarea lor cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, care trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Epivir este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg de două ori pe zi, fie 300 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Comprimatul de 300 mg este adecvat doar pentru schema de administrare o dată pe zi.

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Se recomandă pentru Epivir comprimate, utilizarea metodei de dozaj în funcție de greutatea corporală.

Copii cu greutatea ≥ 20 kg și < 25 kg: Doza recomandată este de 225 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie ca 75 mg (o jumătate de comprimat de 150 mg) dimineața și 150 mg (un comprimat întreg de 150 mg) seara, sau ca 225 mg (un comprimat și jumătate dintr-un comprimat de 150 mg) o dată pe zi.

Copii cu greutatea între 14 și < 20 kg: Doza recomandată este de 150 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie ca 75 mg (o jumătate de comprimat de 150 mg) administrat de 2 ori pe zi, sau ca 150 mg (un comprimat întreg de 150 mg) o dată pe zi.

Copii cu vârsta începând de la trei luni: Cum pentru această categorie de pacienți nu poate fi asigurată o doză potrivită cu forma farmaceutică de comprimate de 300 mg, este recomandat ca Epivir 150 mg să fie folosit urmărindu-se instrucțiunile de administrare corespunzătoare.

Copii cu vârsta mai mică de trei luni: Puținele date disponibile sunt insuficiente pentru a face recomandări specifice cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Pacienții care trec de la schema de dozare de două ori pe zi, la schema de dozare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată de o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare tratamentului de dozare de două ori pe zi, și apoi continuați să luați doza recomandată o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de dozare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici: Nu sunt disponibile date specifice; cu toate acestea, se recomandă atenție deosebită la această categorie de pacienți din cauza modificărilor asociate vârstei, cum sunt scăderea funcției renale și alterarea parametrilor hematologici.

Insuficiență renală: Concentrațiile plasmatice de lamivudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, datorită scăderii clearance-ului renal. De aceea, la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min doza trebuie ajustată, utilizând Epivir disponibil sub formă de soluție orală (vezi tabelele).

Recomandări de dozaj – Adulți, adolescenți și copiii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

| Clearance al creatininei (ml/min) | Prima doză | Doza de întreținere |
|--|-------------------------|--|
| ≥50 | 300 mg sau 150 mg | 300 mg o dată pe zi sau 150 mg de două ori pe zi |
| 30-<50 | 150 mg | 150 mg o dată pe zi |
| <30 Deoarece sunt necesare doze mai mici de 150 mg, se recomandă utilizarea soluției orale | | |
| 15 la <30 | 150 mg | 100 mg o dată pe zi |
| 5 la <15 | 150 mg | 50 mg o dată pe zi |
| <5 | 50 mg | 25 mg o dată pe zi |

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea lamivudinei la copiii cu insuficiență renală. Pornind de la ipoteza că clearance-ul creatininei se corelează cu cel al lamivudinei în mod similar la copii și la adulți; se recomandă reducerea dozelor la copiii cu insuficiență renală, în funcție de clearance-ul creatininei, la fel ca la adulți. Soluția orală de Epivir 10 mg/ml poate fi forma farmaceutică cea mai potrivită pentru a atinge doza recomandată la copiii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea sub 25 kg cu insuficiență renală.

Recomandări de dozaj – copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu greutatea sub 25 kg:

| Clearance al creatininei (ml/min) | Prima doză | Doza de întreținere |
|-----------------------------------|----------------------------|--|
| ≥50 | 10 mg/kg sau 5 mg/kg | 10 mg/kg o dată pe zi 5 mg/kg de două ori pe zi |
| 30 - 50 | 5 mg/kg | 5 mg/kg o dată pe zi |
| 15 - 30 | 5 mg/kg | 3,3 mg/kg o dată pe zi |
| 5 - 15 | 5 mg/kg | 1,6 mg/kg o dată pe zi |
| <5 | 1,6 mg/kg | 0,9 mg/kg o dată pe zi |

Insuficiență hepatică: Datele obținute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată-severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată în mod semnificativ de disfuncția hepatică. Pe baza acestor date, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, cu excepția cazurilor în care aceasta este însoțită de insuficiență renală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Nu este recomandată utilizarea de Epivir ca monoterapie.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală moderată-severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminarea lamivudinei este crescut datorită scăderii clearance-ului renal; de aceea, doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2).

Tripla terapie cu inhibitori nucleozidici: Au existat raportări de rate mari de eșec al răspunsului virologic și apariția rezistenței într-un stadiu precoce, în cazul utilizării lamivudinei în asociere cu tenofovir disoproxil fumarat și abacavir, precum și cu tenofovir disoproxil fumarat și didanozină în cazul administrării o dată pe zi.

Infecții oportuniste: Pacienții care primesc Epivir sau orice alt tratament antiretroviral pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV, trebuind de aceea, să rămână sub supravegherea clinică a unui medic cu experiență în tratarea pacienților cu boli asociate infecției HIV.

Pancreatită: Cazuri de pancreatită au apărut rar. Cu toate acestea, nu este clar dacă astfel de cazuri s-au datorat tratamentului antiretroviral sau bolii HIV subiacente. Tratamentul cu Epivir trebuie întrerupt imediat dacă apar semne clinice, simptome sau modificări ale testelor de laborator sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii in utero: Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Greutate corporală și parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmaticice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imună: La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici, care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Boli hepatice: Dacă lamivudina este utilizată concomitent pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și VHB, RCP-ul de la Zeffix pune la dispoziție informații suplimentare cu privire la utilizarea lamivudinei în tratamentul hepatitei B.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre medicament aferente acestor medicamente.

Dacă se întrerupe administrarea de Epivir la pacienții care au și infecție cu virusul hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcției hepatice și a markerilor de replicare virală VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei (vezi RCP de la Zeffix).

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți: într-un studiu efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1, studiul ARROW), s-au raportat rate mai mici de supresie virusologică și cazuri mai frecvente de rezistență virală la copiii și adolescenții tratați cu Epivir sub formă de soluție orală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat comprimate. Ori de câte ori este posibil, este de preferat ca la copii și adolescenți să se utilizeze Epivir sub formă de comprimate.

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Interacțiuni medicamentoase: Epivir nu se va administra concomitent cu orice alt medicament care conține lamivudină sau emtricitabină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți:

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

Probabilitatea interacțiunilor metabolice este mică datorită metabolizării limitate și a legării scăzute de proteinele plasmatiche și datorită eliminării aproape complete a medicamentului pe cale renală.

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg a crescut expunerea la lamivudină cu aproximativ 40%, din cauza trimetoprimului; sulfametoxazolul nu a prezentat interacțiuni. Cu toate acestea, dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină (vezi pct. 4.2). Lamivudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Când este necesară administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați clinic. Administrarea concomitentă de lamivudină și de cotrimoxazol în doze mari pentru tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) și al toxoplasmozei trebuie evitată.

Trebuie luată în considerare posibilitatea interacțiunilor cu alte medicamente administrate concomitent, mai ales dacă principala lor cale de eliminare este reprezentată de secreția renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic, ca de exemplu trimetoprimul. Alte medicamente (de exemplu ranitidina, cimetidina) sunt eliminate doar parțial prin acest mecanism și s-a demonstrat că nu interacționează cu lamivudina. Analogii nucleozidici (de exemplu didanozina) asemănători zidovudinei, nu se elimină prin acest mecanism și este puțin probabil să interacționeze cu lamivudina.

În cazul administrării concomitente de zidovudină și lamivudină a fost observată o creștere modestă (28 %) a C_{max} a zidovudinei, dar expunerea sistemică (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii lamivudinei (vezi pct. 5.2).

Din cauza asemănărilor, Epivir nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi ai citidinei, cum este emtricitabina. Mai mult decât atât, Epivir nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin lamivudină (vezi pct.4.4).

In vitro, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic. Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină. De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Deoarece metabolizarea lamivudinei nu implică CYP3A, interacțiunile cu medicamentele metabolizate prin intermediul acestui sistem enzimatic (de exemplu IP) sunt puțin probabile.

Administrarea de sorbitol soluție (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) împreună cu o singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală a determinat scăderi dependente de doză de 14%, 32% și 36% ale expunerii la lamivudină (ASC_{∞}) și de 28%, 52% și 55% ale C_{max} de lamivudină la adulți. Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a Epivir împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Atunci când administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată, luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale de HIV-1.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca o regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, respectiv, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și de experiența clinică la gravide.

Studiile cu lamivudină efectuate la animale au demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepuri, dar nu și la șobolani (vezi pct 5.3). La om, s-a demonstrat că apare transferul placentar al lamivudinei.

Mai mult de 1000 de expuneri din primul trimestru și mai mult de 1000 de expuneri din al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au indicat efecte malformative și efecte toxice fetoneonatale. Epivir poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Având în vedere datele obținute, riscul de apariție al malformațiilor la om este puțin probabil.

Pentru pacientele infectate concomitent cu virusul hepatitic cărora li se administrează lamivudină și care rămân gravide, trebuie luată în considerare posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială: Analogii nucleozidici și nucleotidici au determinat *in vitro* și *in vivo* un grad variabil de leziuni mitocondriale. S-a raportat apariția de disfuncții mitocondriale la sugarii expuși *in utero* și/sau postnatal la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Se recomandă ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii în niciun caz, pentru a evita transmiterea virusului HIV. În locurile în care hrănirea cu lapte praf nu este posibilă și se ia în considerare alăptarea în timpul terapiei antiretrovirale, trebuie urmate ghidurile oficiale locale cu privire la alăptare și tratament.

După administrarea pe cale orală, lamivudina a fost eliminată în laptele matern în concentrații similare celor plasmaticice. Pe baza rezultatelor observate la mai mult de 200 de perechi mamă/copil tratate pentru HIV, concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru HIV sunt foarte mici (<4% din concentrațiile serice materne) și scad progresiv, până la valori nedetectabile când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 de săptămâni. Nu există date disponibile privind siguranța administrării de lamivudină la copiii mai mici de 3 luni. Este recomandat ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii deloc, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că lamivudina nu afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului cu Epivir pentru infecția HIV.

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o posibilă relație de cauzalitate cu lamivudina sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe sisteme, organe și frecvență absolută. Frecvența evenimentelor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Neutropenie și anemie (ambele uneori severe), trombocitopenie

Foarte rare: Aplazie pură a seriei eritrocitare

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: Acidoză lactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, insomnie

Foarte rare: Neuropatie periferică (sau parestezii)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Tuse, simptome nazale

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață, vărsături, dureri abdominale sau crampe, diaree

Rare: Pancreatită, creșteri ale amilazei plasmatică

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice (AST, ALT)

Rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie

Rare: Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralгии, tulburări musculare

Rare: Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate, stare de rău, febră

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu infecție HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau

reziduale. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Din 1206 copii și adolescenți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani care au fost înrolați în studiul clinic ARROW (COL105677), 669 au primit abacavir și lamivudină o dată sau de două ori pe zi (vezi pct. 5.1). Nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță la subiecții copii care au primit doza o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Administrarea de lamivudină în doze foarte mari în studii de fază acută la animale nu a dus la manifestări de toxicitate la nivelul nici unui organ. Nu au fost identificate semne sau simptome specifice după supradozajul acut cu lamivudină, în afară de cele enumerate ca reacții adverse.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și, dacă este necesar, va fi administrat tratamentul suportiv standard. Deoarece lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că acest lucru nu a fost studiat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analog nucleozidic, codul ATC: J05AF05

Mecanism de acțiune

Lamivudina este un analog nucleozidic care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV) și a virusului hepatitic B (VHB). Este metabolizată intracelular la forma sa activă, lamivudină 5' – trifosfat. Principalul său mecanism de acțiune este cel de stopare a lanțului în timpul transcripției inverse virale. Derivatul trifosfat are acțiune inhibitorie selectivă asupra replicării HIV-1 și HIV-2 *in vitro*, fiind, de asemenea, activ împotriva tulpinilor de HIV rezistente la zidovudină întâlnite în clinică. Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină, nevirapină și zidovudină).

Rezistența

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică înlocuirea unui aminoacid la nivelul M184V, în apropierea situsului activ al reverstranscriptazei virale (RT). Această mutantă apare atât *in vitro* cât și la pacienții cu infecție cu HIV-1 tratați cu terapie antiretrovirală care conține lamivudină. Mutantele M184V prezintă o sensibilitate mult scăzută la lamivudină și capacitate de replicare virală redusă *in vitro*. Studiile *in vitro* indică faptul că tulpinile virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la zidovudină dacă dobândesc în același timp rezistență la lamivudină. Cu toate acestea, semnificația clinică a acestor observații nu este încă bine stabilită.

Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu un INRT la care virusul este sensibil în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină în ciuda apariției mutației M184V trebuie luată în considerare numai în cazul în care nici un alt INRT nu este disponibil.

Rezistența încrucișată dată de M184V RT este limitată pentru medicamentele antiretrovirale la clasa inhibitorilor nucleozidici. Zidovudina și stavudina își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină. Abacavir își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină care prezintă doar mutația M184V. Mutantele M184V RT prezintă o scădere de mai puțin de 4 ori a sensibilității la didanozină; semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Testarea sensibilității *in vitro* nu a fost standardizată și rezultatele pot fi variabile în funcție de factorii metodologici.

In vitro, lamivudina prezintă citotoxicitate scăzută față de limfocitele din sângele periferic, față de liniile celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage și față de diverse celule progenitoare de la nivelul măduvei osoase hematogene.

Eficacitatea clinică și siguranță

În studiile clinice, s-a demonstrat că lamivudina în asociere cu zidovudina reduce încărcarea virală cu HIV-1 și crește numărul celulelor CD4. Datele cu privire la criteriile de evaluare clinică indică faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina duce la o reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii și a mortalității.

Dovezile din studiile clinice evidențiază faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina întârzie apariția tulpinilor rezistente la zidovudină la pacienții care nu au mai primit anterior tratament cu antiretrovirale.

Lamivudina a fost utilizată pe scară largă ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate împreună cu alte medicamente antiretrovirale din aceeași clasă (INRT) sau din clase diferite (IP, inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază).

Dovezile provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu lamivudină în asociere cu alte antiretrovirale (abacavir, nevirapină/efavirenz sau zidovudină) demonstrează că profilul de rezistență observat la copii și adolescenți este similar celui observat la adulți, în ceea ce privește substituțiile genotipice depistate și frecvența relativă a acestora.

Copiii tratați cu lamivudină sub formă de soluție orală concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală în studiile clinice au dezvoltat mai frecvent rezistență virală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat comprimate (vezi descrierea experienței clinice provenite de la copii și adolescenți [studiul ARROW] și pct. 5.2).

S-a demonstrat că terapia antiretrovirală multiplă conținând și lamivudină este eficientă la pacienții care nu au mai primit anterior tratament cu antiretrovirale, precum și la pacienții care sunt infectați cu virusuri ce conțin mutații M184V.

Relația dintre sensibilitatea HIV la lamivudină *in vitro* și răspunsul clinic la terapia care conține lamivudină este încă în curs de investigare.

De asemenea, s-a demonstrat că lamivudina în doză de 100 mg o dată pe zi este eficientă în tratamentul pacienților adulți cu infecție cronică cu VHB (pentru detalii cu privire la studiile clinice, vezi

informațiile de prescriere ale Zeffix). Cu toate acestea, pentru tratamentul infecției HIV doar doza zilnică de 300 mg lamivudină (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) s-a dovedit eficace.

Nu a fost investigată în mod specific administrarea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB.

Administrare o dată pe zi (300 mg o dată pe zi): un studiu clinic a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu Epivir administrat o dată pe zi comparativ cu Epivir administrat de două ori pe zi. Aceste rezultate au fost obținute la o populație de pacienți care nu au mai urmat anterior tratament cu antiretrovirale, alcătuită în principal din pacienți cu infecție HIV asimptomatică (stadiul A CDC).

Copii și adolescenți: într-un studiu randomizat, multicentric, controlat în care au fost incluși pacienți copii și adolescenți infectați cu HIV, a fost realizată o comparație randomizată a schemei de tratament incluzând administrarea de abacavir și lamivudină o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi. În studiul ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, care au primit doze conform recomandărilor dozare-greutate ale ghidului Organizației Mondiale a Sănătății (Terapia antiretrovirală a infecției cu HIV la copii și sugari, 2006). După 36 de săptămâni cu schema de tratament incluzând abacavir și lamivudină administrat de două ori pe zi, 669 subiecți eligibili au fost randomizați fie să continue cu administrarea dozei de două ori pe zi sau să treacă la administrarea dozei o dată pe zi de abacavir și lamivudină timp de cel puțin 96 de săptămâni. De menționat că la acest studiu nu sunt disponibile date clinice pentru copii cu vârsta mai mică de un an. Rezultatele sunt cuprinse în tabelul de mai jos:

Răspunsul virusologic bazat pe nivelul plasmatic al HIV-1 ARN mai mic de 80 copii/ml la Săptămâna 48 și la Săptămâna 96 în regim de administrare o dată pe zi comparativ cu o administrare de două ori pe zi abacavir + lamivudină în studiul ARROW (analiză observațională)

| | De două ori pe zi N (%) | O dată pe zi N (%) |
|--|--|-----------------------|
| Săptămâna 0 (După ≥36 Săptămâni de Tratament) | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 250/331 (76) | 237/335 (71) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -4,8% (95% ÎÎ -11,5% la +1,9%), p=0,16 | |
| Săptămâna 48 | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 242/331 (73) | 236/330 (72) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -1,6% (95% ÎÎ -8,4% la +5,2%), p=0,65 | |
| Săptămâna 96 | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 234/326 (72) | 230/331 (69) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -2,3% (95% ÎÎ -9,3% la +4,7%), p=0,52 | |

Într-un studiu de farmacocinetică (PENTA 15), patru subiecți cu vârsta mai mică de 12 luni, controlați virusologic, care primeau abacavir și lamivudină soluție orală de două ori pe zi au schimbat schema de tratament la o dată pe zi. Trei subiecți au avut încărcătura virală nedetectabilă și unul a avut ARN – HIV de 900 copii/ml în săptămâna 48. Nu au fost observate probleme de siguranță la acești subiecți.

Potrivit pragului pre-specificat de non-inferioritate de -12% a fost demonstrată non-inferioritatea grupului căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină o dată pe zi față de cel căruia i s-a administrat

de două ori pe zi, pentru obiectivul primar proporție de pacienți cu încărcătură virală <80 c/ml la săptămâna 48 cât și la săptămâna 96 (obiectiv secundar) precum și pentru toate celelalte praguri testate (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), toate încadrându-se în această marjă de non-inferioritate. Analizele subgrupului testat pentru heterogenitate o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi nu au demonstrat diferențe semnificative în funcție de sex, vârstă sau încărcătura virală la randomizare. Concluziile sprijină non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

La momentul randomizării pentru tratamentul cu administrare o dată pe zi sau de două ori pe zi (săptămâna 0), la pacienții tratați cu medicamente sub formă de comprimate s-a înregistrat o rată mai mare de supresie a încărcăturii virale, comparativ cu cei care au utilizat orice substanță activă sub formă de soluție orală, în orice moment. Aceste diferențe au fost observate în fiecare grupă de vârstă studiată. Diferența asociată ratelor de supresie între comprimate și soluții orale s-a menținut până la 96 de săptămâni pentru schema cu administrare o dată pe zi.

Procentele de subiecți tratați cu schema de abacavir+lamivudină o dată pe zi, comparativ cu cea cu administrare de două ori pe zi în studiul ARROW pentru valorile plasmatice ale HIV-1 ARN <80 copii/ml: analiză de subgrup în funcție de forma farmaceutică

| | Administrare de două ori pe zi Valoare plasmatică HIV-1 ARN <80 copii/ml: n/N (%) | Administrarea o dată pe zi Valoare plasmatică HIV-1 ARN <80 copii/ml: n/N (%) |
|---|---|---|
| Săptămâna 0 (după 36 de săptămâni de tratament) | | |
| Orice schemă de tratament pe bază de soluție orală, în orice moment | 14/26 (54) | 15/30 (50) |
| Schemă de tratament pe bază numai de comprimate, pe toată durata | 236/305 (77) | 222/305 (73) |
| Săptămâna 96 | | |
| Orice schemă de tratament pe bază de soluție orală, în orice moment | 13/26 (50) | 17/30 (57) |
| Schemă de tratament pe bază numai de comprimate, pe toată durata | 221/300 (74) | 213/301 (71) |

Analizele rezistenței genotipice au fost efectuate pe probe cu valori plasmatice HIV-1 ARN >1000 copii/ml. Mai multe cazuri de rezistență au fost depistate în rândul pacienților care au utilizat lamivudină sub formă de soluție orală, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat doze similare sub formă de comprimate. Aceste date sunt concordante cu ratele mai mici de supresie antivirală observate la acești pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția:

Lamivudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal între 80 și 85%. După administrarea pe cale orală, timpul mediu (t_{max}) de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) este de aproximativ o oră. Pe baza datelor obținute din studii la voluntari sănătoși, la doza terapeutică de 150 mg de două ori pe zi, valorile medii (CV) ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru plasmatic pentru lamivudină sunt de 1,2 μg/ml (24%) și, respectiv, 0,09 μg/ml (27%). Valoarea medie (CV) a ASC după un interval între administrări de 12 ore este de 4,7 μg.h/ml (18%). La doza terapeutică de 300 mg o dată pe zi, valorile medii (CV) ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru plasmatic și ASC pe 24 de ore sunt de 2,0 μg/ml (26%), 0,04 μg/ml (34%) și, respectiv, 8,9 μg.h/ml (21%).

Comprimatul de 150 de mg este bioechivalent și proporțional din punct de vedere al dozei cu comprimatul de 300 mg, în ceea ce privește ASC_{∞} , C_{max} și t_{max} . Administrarea comprimatelor de Epivir este bioechivalentă cu Epivir soluție orală cu privire la ASC_{∞} și C_{max} la adulți. Au fost observate diferențe de absorbție între adulți și copii și adolescenți (vezi *Grupe speciale de pacienți*).

Administrarea lamivudinei împreună cu alimente duce la o alungire a t_{max} și la o C_{max} mai mică (scade cu 47%). Cu toate acestea, gradul de absorbție al lamivudinei (pe baza ASC) nu a fost influențat.

Administrarea comprimatelor sfărâmate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra calității farmaceutice, și, prin urmare, nu este de așteptat o modificare a efectului clinic. Această concluzie se bazează pe datele fizico-chimice și farmacocinetice, presupunând că pacientul zdrobește și utilizează 100% comprimatul și îl înghite imediat.

Administrarea concomitentă de zidovudină a dus la o creștere cu 13% a expunerii la zidovudină și la o creștere cu 28% a concentrațiilor plasmatice maxime. Se consideră că acest lucru nu are semnificație pentru siguranța pacientului și, de aceea, nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Distribuția:

În urma studiilor cu administrare intravenoasă, volumul mediu de distribuție este de 1,3 l/kg. Clearance-ul plasmatic mediu de lamivudină este de aproximativ 0,32l/h și kg, clearance-ul fiind preponderent renal (>70%) prin intermediul sistemului cationic organic de transport.

Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul de doze utilizate în terapie și se leagă puțin de proteinele plasmatice, în principal de albumină (<16% -36% de albumina plasmatică în studiile *in vitro*).

Date limitate evidențiază faptul că lamivudina pătrunde în sistemul nervos central, ajungând în lichidul cefalorahidian (LCR). Valoarea medie a raportului concentrațiilor de lamivudină din LCR/plasmă la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12. Gradul real de pătrundere la nivelul sistemului nervos central și relația cu eficacitatea clinică nu sunt cunoscute.

Metabolizarea:

Timpul de înjumătățire plasmatică al lamivudinei după administrarea orală este cuprins între 18 și 19 ore și forma activă, derivatul trifosfat al lamivudinei intracelular, are un timp de înjumătățire în celulă mai mare (între 16 și 19 ore). La 60 de voluntari adulți sănătoși, administrarea de Epivir 300 mg o dată pe zi a prezentat o farmacocinetică echivalentă la starea de echilibru cu cea a administrării de Epivir 150 mg de două ori pe zi, în ceea ce privește ASC_{24} și C_{max} a derivatului trifosfat intracelular.

Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor metabolice ale lamivudinei cu alte medicamente este redusă, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării scăzute de proteinele plasmatice.

Eliminarea:

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. Regimul de administrare recomandat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min este prezentat la punctul referitor la doze (vezi pct. 4.2).

Interacțiunea cu trimetoprimul, un constituent al cotrimoxazolului, determină o creștere cu 40% a expunerii la lamivudină, la doze terapeutice. Acest lucru nu necesită ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care pacientul are, de asemenea, și insuficiență renală (vezi pct. 4.5 și 4.2). Administrarea concomitentă de cotrimoxazol și lamivudină la pacienții cu insuficiență renală trebuie atent evaluată.

Grupe speciale de pacienți

Copii: biodisponibilitatea absolută a lamivudinei (aproximativ 58-66%) este mai scăzută la copiii cu vârsta sub 12 ani. La copii, administrarea de lamivudină sub formă de comprimate concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de comprimate a dus la valori mai mari ale ASC_{∞} și C_{max} de lamivudină în plasmă, comparativ cu administrarea de lamivudină sub formă de soluție orală concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală. La copiii cărora li s-a administrat lamivudină sub formă de soluție orală conform schemei terapeutice recomandate s-au obținut concentrații plasmatice ale lamivudinei în intervalul de valori observate la adulți. La copiii cărora li s-a administrat oral lamivudină sub formă de comprimate conform schemei terapeutice recomandate s-au obținut concentrații plasmatice ale lamivudinei mai mari decât cele obținute la copiii care au utilizat soluție orală deoarece dozele exprimate în mg/kg atinse în cazul administrării sub formă de comprimate sunt mai mari decât cele atinse în cazul utilizării soluției orale iar comprimatele au o biodisponibilitate mai mare (vezi pct. 4.2). Studiile farmacocinetice efectuate la copii și adolescenți atât cu soluție orală, cât și cu comprimate au demonstrat că administrarea o dată pe zi asigură o valoare a ASC_{0-24} echivalentă cu cea obținută în cazul administrării aceleiași doze zilnice totale în două prize.

Datele cu privire la farmacocinetică la pacienții cu vârsta sub trei luni sunt limitate. La nou-născuți cu vârsta de o săptămână, clearance-ul lamivudinei administrate oral a fost scăzut în comparație cu cel observat la copii și acest lucru este determinat probabil de imaturitatea funcției renale și absorbției variabile. De aceea, pentru obținerea unei expunerii similare cu cea de la adulți, doza potrivită pentru nou-născuți este de 4 mg/kg și zi. Estimările filtrării glomerulare sugerează că pentru obținerea unor expunerii similare la adulți și copii, doza adecvată la copii cu vârsta mai mare de șase săptămâni ar putea fi de 8 mg/kg și zi.

Datele farmacocinetice au fost obținute din 3 studii farmacocinetice (PENTA 13, PENTA 15 și substudiul ARROW PK) efectuate la copii cu vârsta sub 12 ani. Datele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Rezumatul concentrațiilor plasmatice ale lamivudinei la starea de echilibru ASC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$) și statistici comparative pentru administrarea orală o dată și de două ori pe zi, în 3 studii

| Studiul | Vârsta | Lamivudină în doză de 8 mg/kg, administrare o dată pe zi Media Geometrică (95% ÎÎ) | Lamivudină în doză de 4 mg/kg, administrare de două ori pe zi Media Geometrică (95% ÎÎ) | O doză - comparativ cu două doze pe zi Semnificația Rata GLS (90% ÎÎ) |
|------------------------------|-------------------|---|--|--|
| ARROW PK Substudiu Part 1 | 3 - 12 ani (N=35) | 13,0 (11,4; 14,9) | 12,0 (10,7; 13,4) | 1,09 (0,979; 1,20) |
| PENTA 13 | 2 - 12 ani (N=19) | 9,80 (8,64; 11,1) | 8,88 (7,67; 10,3) | 1,12 (1,03; 1,21) |
| PENTA 15 | 3- 36 luni (N=17) | 8,66 (7,46; 10,1) | 9,48 (7,89; 11,40) | 0,91 (0,79; 1,06) |

În studiul PENTA 15, media geometrică a $ASC_{(0-24)}$ (ÎÎ 95 %) a lamivudinei plasmatice (0-24) la cei patru subiecți cu vârsta sub 12 luni, care au fost trecuți de la un tratament cu administrare de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi (vezi pct. 5.1) a fost de 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$ în cazul utilizării o dată pe zi și de 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$ în cazul utilizării de două ori pe zi.

Sarcina: după administrarea orală, farmacocinetica lamivudinei în ultima parte a sarcinii a fost similară cu cea observată la femeile care nu sunt gravide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de lamivudină în doze mari în cadrul studiilor de toxicitate la animale nu a fost asociată cu nici un efect toxic major asupra vreunui organ. La concentrațiile plasmatice obținute cu cele mai mari doze, s-au observat efecte minore asupra indicatorilor funcției renale și hepatice, însoțite de scăderea ocazională a greutateii ficatului. Efectele semnificative clinic observate au fost scăderea numărului de hematii și de neutropenie.

Lamivudina nu a fost mutagenă în testele bacteriene, dar asemenea multor analogi nucleozidici, a prezentat activitate la un test citogenetic *in vitro* și la testul pe limfomul de șoarece. Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatice de aproximativ 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice care sunt de așteptat în clinică. Deoarece activitatea mutagenă *in vitro* a lamivudinei nu a putut fi confirmată prin teste *in vivo*, s-a concluzionat că lamivudina nu reprezintă un pericol din punct de vedere al genotoxicității pentru pacienții care primesc acest tratament.

Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată ca monoterapie cu administrarea concomitentă de zidovudină și lamivudină la expuneri echivalente cu cele de la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși *in utero* la asocierea lamivudinei și zidovudinei, au prezentat un grad mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor comparativ cu cei expuși doar la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat nici un potențial carcinogen relevant pentru om.

Un studiu de fertilitate efectuat la șobolani a evidențiat că lamivudina nu are efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Epivir 150 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină (E460),
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171),
Macrogol,
Polisorbat 80

Epivir 300 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină (E460),
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171),

Oxid negru de fer (E172),
Macrogol, Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Epivir 150 mg comprimate filmate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD): 5 ani

Blistere din PVC/aluminiu: 2 ani

Epivir 300 mg comprimate filmate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD): 3 ani

Blistere din PVC/ aluminiu: 2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Epivir 150 mg comprimate filmate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) care nu pot fi deschise de către copii sau în cutii cu blistere din PVC/aluminiu, fiecare conținând 60 comprimate.

Epivir 300 mg comprimate filmate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) securizate pentru copii sau în cutii cu blistere din PVC/aluminiu, fiecare conținând 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Epivir 150 mg comprimate filmate

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

EU/1/96/015/004 (Blister)

Epivir 300 mg comprimate filmate

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

EU/1/96/015/005 (Blister)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Epivir 150 mg comprimate filmate

Data primei autorizări: 8 august 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2006

Epivir 300 mg comprimate filmate

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 10 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține 10 mg de lamivudină.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză a 15 ml conține zahăr 3 g (20% m/v).

Zahăr 20% (3 g/15 ml)

Parahidroxibenzoat de metil

Parahidroxibenzoat de propil

Fiecare doză a 15 ml conține propilenglicol 300 mg.

Fiecare doză a 15 ml conține sodiu 39 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epivir este indicat ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Epivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

De asemenea, Epivir este disponibil și sub formă de comprimate destinate pacienților cu greutatea de cel puțin 14 kg (vezi pct. 4.4).

Pacienții care trec de la administrarea de lamivudină sub formă de soluție orală la utilizarea de lamivudină sub formă de comprimate trebuie să urmeze recomandările de doze specifice formei farmaceutice (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate, comprimatul/comprimatele poate/pot fi zdrobit/e și adăugat/e într-o cantitate mică de alimente semi-solide sau în lichide, care trebuie consumată imediat, în întregime (vezi pct. 5.2).

Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Epivir este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (15 ml) de două ori pe zi, fie 300 mg (30 ml) o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Copii cu vârsta începând de la 1 an: Doza recomandată este de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) de două ori pe zi, sau 1 mL/kg (10 mg/kg) o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 1 an: Doza recomandată este de 0,5 ml/kg (5mg/kg) de două ori pe zi. Dacă schema de administrare de două ori pe zi nu este fezabilă, o schemă de administrare de o dată pe zi (10 mg/kg/zi) poate fi luată în calcul. Trebuie luat în considerare faptul că studiile privind administrare într-o singură doză pe zi sunt foarte limitate la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Copii cu vârsta mai mică de trei luni: Puținele date disponibile sunt insuficiente pentru a face recomandări specifice cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Pacienții care trec de la schema de dozare de două ori pe zi, la schema de dozare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată de o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare tratamentului de dozare de două ori pe zi, și apoi continuați să luați doza recomandată o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de dozare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi .

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici: Nu sunt disponibile date specifice; cu toate acestea, se recomandă atenție deosebită la această categorie de pacienți din cauza modificărilor asociate vârstei, cum sunt scăderea funcției renale și alterarea parametrilor hematologici.

Insuficiență renală: Concentrațiile plasmatice de lamivudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, datorită scăderii clearance-ului renal. De aceea, doza trebuie ajustată (vezi tabelele).

Recomandări de dozaj – adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

| Clearance de creatinină (ml/min) | Prima doză | Doza de întreținere |
|---|---|---|
| ≥50 | 300 mg (30 ml) sau 150 mg (15 ml) | 300 mg (30ml) o dată pe zi sau 150 mg (15 ml) de două ori pe zi |
| 30-50 | 150 mg (15 ml) | 150 mg (15 ml) o dată pe zi |
| 15-30 | 150 mg (15 ml) | 100 mg (10 ml) o dată pe zi |
| 5-15 | 150 mg (15 ml) | 50 mg (5 ml) o dată pe zi |
| <5 | 50 mg (5 ml) | 25 mg (2,5 ml) o dată pe zi |

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea lamivudinei la copiii cu insuficiență renală. Pornind de la ipoteza că clearance-ul creatininei se corelează cu cel al lamivudinei în mod similar la copii și la adulți, se recomandă reducerea dozelor la copiii cu insuficiență renală în funcție de clearance-ul creatininei, la fel ca la adulți. Soluția orală de Epivir 10 mg/ml poate fi forma farmaceutică cea mai potrivită pentru a atinge doza recomandată la copiii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea sub 25 kg cu insuficiență renală.

Recomandări de dozaj – copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea mai mică de 25 kg:

| Clearance al creatininei (ml/min) | Prima doză | Doza de întreținere |
|--|----------------------------|--|
| ≥50 | 10 mg/kg sau 5 mg/kg | 10mg/kg o dată pe zi sau 5 mg/kg de două ori pe zi |

| | | |
|-------|-----------|------------------------|
| 30-50 | 5 mg/kg | 5 mg/kg o dată pe zi |
| 15-30 | 5 mg/kg | 3,3 mg/kg o dată pe zi |
| 5-15 | 5 mg/kg | 1,6 mg/kg o dată pe zi |
| <5 | 1,6 mg/kg | 0,9 mg/kg o dată pe zi |

Insuficiență hepatică: Datele obținute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată-severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată în mod semnificativ de disfuncția hepatică. Pe baza acestor date, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, cu excepția cazurilor în care aceasta este însoțită de insuficiență renală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Nu este recomandată utilizarea de Epivir ca monoterapie.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală moderată-severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lamivudinei este crescut datorită scăderii clearance-ului renal; de aceea doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2).

Tripla terapie cu inhibitori nucleozidici: Au existat raportări de rate mari de eșec al răspunsului virusologic și apariția rezistenței într-un stadiu precoce, în cazul utilizării lamivudinei în asociere cu tenofovir disoproxil fumarat și abacavir, precum și cu tenofovir disoproxil fumarat și didanozină în cazul administrării o dată pe zi.

Infecții oportuniste: Pacienții care primesc Epivir sau orice alt tratament antiretroviral pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV, trebuind de aceea, să rămână sub supravegherea clinică a unui medic cu experiență în tratarea pacienților cu boli asociate infecției HIV.

Pancreatită: Cazuri de pancreatită au apărut rar. Cu toate acestea, nu este clar dacă astfel de cazuri s-au datorat tratamentului antiretroviral sau bolii HIV subiacente. Tratamentul cu Epivir trebuie întrerupt imediat dacă apar semne clinice, simptome sau modificări ale testelor de laborator sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii in utero: Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogii nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogii nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Greutate corporală și parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în

unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmaticice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imună: La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici, care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Boli hepatice: Dacă lamivudina este utilizată concomitent pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și VHB, RCP-ul de la Zeffix pune la dispoziție informații suplimentare cu privire la utilizarea lamivudinei în tratamentul hepatitei B.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre medicament aferente acestor medicamente.

Dacă se întrerupe administrarea de Epivir la pacienții care au și infecție cu virusul hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcției hepatice și a markerilor de replicare virală VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei (vezi RCP de la Zeffix).

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

Excipienți: pacienții cu diabet zaharat trebuie atenționați că fiecare doză (150 mg = 15 ml) conține zahăr 3 g.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-isomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Epivir conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil. Acestea pot provoca reacții alergice (eventual întârziate).

Acest medicament conține 39 mg sodiu pe 15 ml, echivalent cu 1,95% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți: într-un studiu efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1, studiul ARROW), s-au raportat rate mai mici de supresie virusologică și cazuri mai frecvente de rezistență virală la copiii și adolescenții tratați cu Epivir sub formă de soluție orală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat comprimate.

Ori de câte ori este posibil, este de preferat ca la copii și adolescenți să se utilizeze o schemă de tratament bazată exclusiv pe comprimate. Nu trebuie să se recurgă la administrarea Epivir soluție orală concomitent cu medicamente care conțin sorbitol decât atunci când nu se poate utiliza o schemă de tratament bazată exclusiv pe comprimate și beneficiile tratamentului depășesc riscurile posibile,

printre care și scăderea nivelului de supresie virusologică. Trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale de HIV-1 atunci când Epivir este utilizat împreună cu medicamente care conțin sorbitol [de exemplu Ziagen soluție orală], administrate pe termen lung. Deși nu au fost realizate studii în acest sens, același efect este de așteptat cu alți polialcoolii cu acțiune osmotică sau alcoolii derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol (vezi pct. 4.5)).

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Interacțiuni medicamentoase: Epivir nu se va administra concomitent cu orice alt medicament care conține lamivudină sau emtricitabină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

Probabilitatea interacțiunilor metabolice este mică datorită metabolizării limitate și a legării scăzute de proteinele plasmatică și datorită eliminării aproape complete a medicamentului pe cale renală.

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg a crescut expunerea la lamivudină cu aproximativ 40%, din cauza trimetoprimului; sulfametoxazolul nu a prezentat interacțiuni. Cu toate acestea, dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină (vezi pct. 4.2). Lamivudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Când este necesară administrarea concomitentă, pacienții trebuie monitorizați clinic. Administrarea concomitentă de lamivudină și de co-trimoxazol în doze mari pentru tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) și al toxoplasmozei trebuie evitată.

Trebuie luată în considerare posibilitatea interacțiunilor cu alte medicamente administrate concomitent, mai ales dacă principala lor cale de eliminare este reprezentată de secreția renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic, ca de exemplu trimetoprimul. Alte medicamente (de exemplu ranitidina, cimetidina) sunt eliminate doar parțial prin acest mecanism și s-a demonstrat că nu interacționează cu lamivudina. Analogii nucleozidici (de exemplu didanozina) asemănători zidovudinei, nu se elimină prin acest mecanism și este puțin probabil să interacționeze cu lamivudina.

În cazul administrării concomitente de zidovudină și lamivudină a fost observată o creștere modestă (28 %) a C_{max} a zidovudinei, dar expunerea sistemică (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii lamivudinei (vezi pct. 5.2).

Din cauza asemănărilor, Epivir nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi ai citidinei, cum este emtricitabina. Mai mult decât atât, Epivir nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin lamivudină (vezi pct.4.4).

In vitro, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină. De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Deoarece metabolizarea lamivudinei nu implică CYP3A, interacțiunile cu medicamentele metabolizate prin intermediul acestui sistem enzimatic (de exemplu IP) sunt puțin probabile.

Administrarea de sorbitol soluție (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) împreună cu o singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală a determinat scăderi dependente de doză de 14%, 32% și 36% ale expunerii la lamivudină (ASC_{∞}) și de 28%, 52% și 55% ale C_{max} de lamivudină la adulți. Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung de Epivir împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Atunci când administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată, luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale de HIV-1 (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca o regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, respectiv, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și de experiența clinică la gravide.

Studiile cu lamivudină efectuate la animale au demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepuri, dar nu și la șobolani (vezi pct 5.3). La om, s-a demonstrat că apare transferul placentar al lamivudinei.

Mai mult de 1000 de expuneri în primul trimestru și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au indicat efecte malformative și efecte toxice feto/neonatale. Epivir poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Având în vedere datele obținute, riscul de apariție al malformațiilor la om este puțin probabil.

Pentru pacientele infectate concomitent cu virusul hepatitic cărora li se administrează lamivudină și care rămân gravide, trebuie luată în considerare posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială: Analogii nucleozidici și nucleotidici au determinat *in vitro* și *in vivo* un grad variabil de leziuni mitocondriale. S-a raportat apariția de disfuncții mitocondriale la sugarii expuși *in utero* și/sau postnatal la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Se recomandă ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii în niciun caz, pentru a evita transmiterea virusului HIV. În locurile în care hrănirea cu lapte praf nu este posibilă și se ia în considerare alăptarea în timpul terapiei antiretrovirale, trebuie urmate ghidurile oficiale locale cu privire la alăptare și tratament.

După administrarea pe cale orală, lamivudina a fost eliminată în laptele matern în concentrații similare celor plasmaticice. Pe baza rezultatelor observate la mai mult de 200 de perechi mamă/copil tratate pentru HIV, concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru HIV sunt foarte mici (<4% din concentrațiile serice materne) și scad progresiv, până la valori nedetectabile când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 de săptămâni. Nu există date disponibile privind siguranța administrării de lamivudină la copiii mai mici de 3 luni. Este recomandat ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii deloc, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că lamivudina nu afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului cu Epivir pentru infecția HIV.

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o posibilă relație de cauzalitate cu lamivudina sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe sisteme, organe și frecvență absolută. Frecvența evenimentelor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Neutropenie și anemie (ambele uneori severe), trombocitopenie

Foarte rare: Aplazie pură a seriei eritrocitare

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: Acidoză lactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, insomnie

Foarte rare: Neuropatie periferică (sau parestezii)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Tuse, simptome nazale

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață, vărsături, dureri abdominale sau crampe, diaree

Rare: Pancreatită, creșteri ale amilazei plasmatice

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice (AST, ALT).

Rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie

Rare: Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralгии, tulburări musculare

Rare: Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate, stare de rău, febră

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatice și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu infecție HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Din 1206 copii și adolescenți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani care au fost înrolați în studiul clinic ARROW (COL105677), 669 au primit abacavir și lamivudină o dată sau de două ori pe zi (vezi pct. 5.1). Nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță la subiecții copii care au primit doza o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Administrarea de lamivudină în doze foarte mari în studii de fază acută la animale nu a dus la manifestări de toxicitate la nivelul nici unui organ. Nu au fost identificate semne sau simptome specifice după supradozaj acut cu lamivudină, în afară de cele enumerate ca reacții adverse.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și, dacă este necesar, va fi administrat tratamentul suportiv standard. Deoarece lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că acest lucru nu a fost studiat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analog nucleozidic, codul ATC: J05AF05

Mecanism de acțiune

Lamivudina este un analog nucleozidic care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV) și a virusului hepatitic B (VHB). Este metabolizată intracelular la forma sa activă, lamivudină 5'-trifosfat. Principalul său mecanism de acțiune este cel de stopare a lanțului în timpul transcripției inverse virale. Derivatul trifosfat are acțiune inhibitorie selectivă asupra replicării HIV-1 și HIV-2 *in vitro*, fiind, de asemenea, activ împotriva tulpinilor de HIV rezistente la zidovudină întâlnite în clinică. Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină, nevirapină și zidovudină).

Rezistență

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică înlocuirea unui aminoacid la nivelul M184V, în apropierea situsului activ al reverstranscriptazei virale (RT). Această mutantă apare atât *in vitro* cât și la pacienții cu infecție cu HIV-1 tratați cu terapie antiretrovirală care conține lamivudină. Mutantele M184V prezintă o sensibilitate mult scăzută la lamivudină și capacitate de replicare virală redusă *in vitro*. Studiile *in vitro* indică faptul că tulpinile virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la zidovudină dacă dobândesc în același timp rezistență la lamivudină. Cu toate acestea, semnificația clinică a acestor observații nu este încă bine stabilită.

Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu un INRT la care virusul este sensibil, în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină în ciuda apariției mutației M184V trebuie luată în considerare numai în cazul în care nici un alt INRT nu este disponibil.

Rezistența încrucișată dată de M184V RT este limitată pentru medicamentele antiretrovirale la clasa inhibitorilor nucleozidici. Zidovudina și stavudina își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină. Abacavir își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină care prezintă doar mutația M184V. Mutantele M184V RT prezintă o scădere de mai puțin de 4 ori a sensibilității la didanozină; semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Testarea sensibilității *in vitro* nu a fost standardizată și rezultatele pot fi variabile în funcție de factorii metodologici.

In vitro, lamivudina prezintă citotoxicitate scăzută față de limfocitele din sângele periferic, față de liniile celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage și față de diverse celule progenitoare de la nivelul măduvei osoase hematogene.

Eficacitatea clinică și siguranță

În studiile clinice, s-a demonstrat că lamivudina în asociere cu zidovudina reduce încărcarea virală cu HIV-1 și crește numărul celulelor CD4. Datele cu privire la criteriile de evaluare clinică indică faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina duce la o reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii și a mortalității.

Dovezile din studiile clinice evidențiază faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina întârzie apariția tulpinilor rezistente la zidovudină la pacienții care nu au mai primit anterior tratament cu antiretrovirale.

Lamivudina a fost utilizată pe scară largă ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate împreună cu alte medicamente antiretrovirale din aceeași clasă (INRT) sau din clase diferite (IP, inhibitori non nucleozidici de reverstranscriptază).

Dovezile provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu lamivudină în asociere cu alte antiretrovirale (abacavir, nevirapină/efavirenz sau zidovudină) demonstrează că profilul de rezistență observat la copii și adolescenți este similar celui observat la adulți, în ceea ce privește substituțiile genotipice depistate și frecvența relativă a acestora.

Copiii tratați cu lamivudină sub formă de soluție orală concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală în studiile clinice au dezvoltat mai frecvent rezistență virală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat comprimate (vezi descrierea experienței clinice provenite de la copii și adolescenți [studiul ARROW] și pct. 5.2).

S-a demonstrat că terapia antiretrovirală multiplă conținând și lamivudină este eficientă la pacienții care nu au mai primit anterior tratament cu antiretrovirale, precum și la pacienții care sunt infectați cu virusuri ce conțin mutații M184V.

Relația dintre sensibilitatea HIV la lamivudină *in vitro* și răspunsul clinic la terapia care conține lamivudină este încă în curs de investigare.

De asemenea, s-a demonstrat că lamivudina în doză de 100 mg o dată pe zi este eficace în tratamentul pacienților adulți cu infecție cronică cu VHB (pentru detalii cu privire la studiile clinice, vezi informațiile de prescriere ale Zeffix). Cu toate acestea, pentru tratamentul infecției HIV doar doza zilnică de 300 mg lamivudină (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) s-a dovedit eficace.

Nu a fost investigată în mod specific administrarea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB.

Administrare o dată pe zi (300 mg o dată pe zi): un studiu clinic a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu Epivir administrat o dată pe zi comparativ cu Epivir administrat de două ori pe zi. Aceste rezultate au fost obținute la o populație de pacienți care nu au mai urmat anterior tratament cu antiretrovirale, alcătuită în principal din pacienți cu infecție HIV asimptomatică (stadiul A CDC).

Copii și adolescenți: într-un studiu randomizat, multicentric, controlat în care au fost incluși pacienți copii și adolescenți infectați cu HIV, a fost realizată o comparație randomizată a schemei de tratament incluzând administrarea de abacavir și lamivudină o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi. În studiul ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, care au primit doze conform recomandărilor dozare-greutate ale ghidului Organizației Mondiale a Sănătății (Terapia antiretrovirală a infecției cu HIV la copii și sugari, 2006). După 36 de săptămâni cu schema de tratament incluzând abacavir și lamivudină administrat de două ori pe zi, 669 subiecți eligibili au fost randomizați fie să continue cu administrarea dozei de două ori pe zi sau să treacă la administrarea dozei o dată pe zi de abacavir și lamivudină timp de cel puțin 96 de săptămâni. De menționat că la acest studiu nu sunt disponibile date clinice pentru copii cu vârsta mai mică de un an. Rezultatele sunt cuprinse în tabelul de mai jos:

Răspunsul virusologic bazat pe nivelul plasmatic al HIV-1 ARN mai mic de 80 copii/ml la Săptămâna 48 și la Săptămâna 96 în regim de administrare o dată pe zi comparativ cu o administrare de două ori pe zi abacavir + lamivudină în studiul ARROW (analiză observațională)

| | De două ori pe zi N (%) | O dată pe zi N (%) |
|--|--|-------------------------------|
| Săptămâna 0 (După ≥36 Săptămâni de Tratament) | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 250/331 (76) | 237/335 (71) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -4,8% (95% ÎÎ -11,5% la +1,9%), p=0,16 | |
| Săptămâna 48 | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 242/331 (73) | 236/330 (72) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -1,6% (95% ÎÎ -8,4% la +5,2%), p=0,65 | |
| Săptămâna 96 | | |
| Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml | 234/326 (72) | 230/331 (69) |
| Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi) | -2,3% (95% ÎÎ -9,3% la +4,7%), p=0,52 | |

Într-un studiu de farmacocinetică (PENTA 15), patru subiecți cu vârsta mai mică de 12 luni, controlați virusologic, care primeau abacavir și lamivudină soluție orală de două ori pe zi au schimbat schema de tratament la o dată pe zi. Trei subiecți au avut încărcătura virală nedetectabilă și unul a avut ARN – HIV de 900 copii/ml în săptămâna 48. Nu au fost observate probleme de siguranță la acești subiecți.

Potrivit pragului pre-specificat de non-inferioritate de -12% a fost demonstrată non-inferioritatea grupului cărui i s-a administrat abacavir + lamivudină o dată pe zi față de cel cărui i s-a administrat de două ori pe zi, pentru obiectivul primar proporție de pacienți cu încărcătură virală <80 c/ml la săptămâna 48 cât și la săptămâna 96 (obiectiv secundar) precum și pentru toate celelalte praguri testate (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), toate încadrându-se în această marjă de non-inferioritate. Analizele subgrupului testat pentru heterogenitate o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi nu au demonstrat diferențe semnificative în funcție de sex, vârstă sau încărcătura virală la randomizare. Concluziile sprijină non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

La momentul randomizării pentru tratamentul cu administrare o dată pe zi sau de două ori pe zi (săptămâna 0), la pacienții tratați cu medicamente sub formă de comprimate s-a înregistrat o rată mai mare de supresie a încărcăturii virale, comparativ cu cei care au utilizat orice substanță activă sub formă de soluție orală, în orice moment. Aceste diferențe au fost observate în fiecare grupă de vârstă

studiată. Diferența asociată ratelor de supresie între comprimate și soluții orale s-a menținut până la 96 de săptămâni pentru schema cu administrare o dată pe zi.

Procentele de subiecți tratați cu schema de abacavir+lamivudină o dată pe zi, comparativ cu cea cu administrare de două ori pe zi în studiul ARROW pentru valorile plasmatice ale HIV-1 ARN <80 copii/ml: analiză de subgrup în funcție de forma farmaceutică

| | Administrare de două ori pe zi Valoare plasmatică HIV-1 ARN <80 copii/ml: n/N (%) | Administrarea o dată pe zi Valoare plasmatică HIV-1 ARN <80 copii/ml: n/N (%) |
|---|---|---|
| Săptămâna 0 (după 36 de săptămâni de tratament) | | |
| Orice schemă de tratament pe bază de soluție orală, în orice moment | 14/26 (54) | 15/30 (50) |
| Schemă de tratament pe bază numai de comprimate, pe toată durata | 236/305 (77) | 222/305 (73) |
| Săptămâna 96 | | |
| Orice schemă de tratament pe bază de soluție orală, în orice moment | 13/26 (50) | 17/30 (57) |
| Schemă de tratament pe bază numai de comprimate, pe toată durata | 221/300 (74) | 213/301 (71) |

Analizele rezistenței genotipice au fost efectuate pe probe cu valori plasmatice HIV-1 ARN >1000 copii/ml. Mai multe cazuri de rezistență au fost depistate în rândul pacienților care au utilizat lamivudină sub formă de soluție orală, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală, comparativ cu cei cărora li s-au administrat doze similare sub formă de comprimate. Aceste date sunt concordante cu ratele mai mici de supresie antivirală observate la acești pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Lamivudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal între 80 și 85%. După administrarea pe cale orală, timpul mediu (t_{max}) de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) este de aproximativ o oră. Pe baza datelor obținute din studii la voluntari sănătoși, la doza terapeutică de 150 mg de două ori pe zi, valorile medii (CV) ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru plasmatic pentru lamivudină sunt de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24%) și, respectiv, 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27%). Valoarea medie (CV) a ASC după un interval între administrări de 12 ore este de 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18%). La doza terapeutică de 300 mg o dată pe zi, valorile medii (CV) ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru plasmatic și ASC pe 24 de ore sunt de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26%), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34%) și, respectiv, 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Administrarea lamivudinei împreună cu alimente duce la o alungire a t_{max} și la o C_{max} mai mică (scade cu 47%). Cu toate acestea, gradul de absorbție al lamivudinei (pe baza ASC) nu a fost influențat.

Nu se așteaptă ca administrarea comprimatelor zdrobite cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau de lichide să aibă un impact asupra calității farmaceutice și, prin urmare, să afecteze efectul clinic. Această concluzie se bazează pe date fiziologice, chimice și farmacocinetice, plecând de la premisa că pacientul zdrobește și folosește în proporție de 100% comprimatul și consumă imediat amestecul.

Administrarea concomitentă de zidovudină a dus la o creștere cu 13% a expunerii la zidovudină și la o creștere cu 28% a concentrațiilor plasmatice maxime. Se consideră că acest lucru nu are semnificație pentru siguranța pacientului și, de aceea, nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Distribuția

În urma studiilor cu administrare intravenoasă, volumul mediu de distribuție este de 1,3 l/kg. Clearance-ul plasmatic mediu de lamivudină este de aproximativ 0,32 l/h și kg, clearance-ul fiind preponderent renal (>70%) prin intermediul sistemului cationic organic de transport.

Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul de doze utilizate în terapie și se leagă puțin de proteinele plasmaticе, în principal de albumină (<16% -36% de albumina plasmatică în studiile *in vitro*).

Date limitate evidențiază faptul că lamivudina pătrunde în sistemul nervos central, ajungând în lichidul cefalorahidian (LCR). Valoarea medie a raportului concentrațiilor de lamivudină din LCR/ plasmă la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12. Gradul real de pătrundere la nivelul sistemului nervos central și relația cu eficacitatea clinică nu sunt cunoscute.

Metabolizarea

Timpul de înjumătățire plasmatică al lamivudinei după administrarea orală este cuprins între 18 și 19 ore și forma activă, derivatul trifosfat al lamivudinei intracelular, are un timp de înjumătățire în celulă mai mare (între 16 și 19 ore). La 60 de voluntari adulți sănătoși, administrarea de Epivir 300 mg o dată pe zi a prezentat o farmacocinetică echivalentă la starea de echilibru cu cea a administrării de Epivir 150 mg de două ori pe zi, în ceea ce privește ASC_{24} și C_{max} a derivatului trifosfat intracelular.

Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor metabolice ale lamivudinei cu alte medicamente este redusă, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării scăzute de proteinele plasmaticе.

Eliminarea

Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. Regimul de administrare recomandat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min este prezentat la punctul referitor la doze (vezi pct.4.2).

Interacțiunea cu trimetoprimul, un constituent al cotrimoxazolului, determină o creștere cu 40% a expunerii la lamivudină, la doze terapeutice. Acest lucru nu necesită ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care pacientul are, de asemenea, și insuficiență renală (vezi pct. 4.5 și 4.2). Administrarea concomitentă de cotrimoxazol și lamivudină la pacienții cu insuficiență renală trebuie atent evaluată.

Grupe speciale de pacienți

Copii: biodisponibilitatea absolută a lamivudinei (aproximativ 58-66%) este mai scăzută la copiii cu vârsta sub 12 ani. La copii, administrarea de lamivudină sub formă de comprimate concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de comprimate a dus la valori mai mari ale ASC_{∞} și C_{max} de lamivudină în plasmă, comparativ cu administrarea de lamivudină sub formă de soluție orală concomitent cu alte medicamente antiretrovirale sub formă de soluție orală. La copiii cărora li s-a administrat lamivudină sub formă de soluție orală conform schemei terapeutice recomandate s-au obținut concentrații plasmaticе ale lamivudinei în intervalul de valori observate la adulți. La copiii cărora li s-a administrat oral lamivudină sub formă de comprimate conform schemei terapeutice recomandate s-au obținut concentrații plasmaticе ale lamivudinei mai mari decât cele obținute la copiii care au utilizat soluție orală deoarece dozele exprimate în mg/kg atinse în cazul administrării sub formă de comprimate sunt mai mari decât cele atinse în cazul utilizării soluției orale iar comprimatele au o biodisponibilitate mai mare (vezi pct. 4.2). Studiile farmacocinetice efectuate la copii și adolescenți atât cu soluție orală, cât și cu comprimate au demonstrat că administrarea o dată pe zi asigură o valoare a ASC_{0-24} echivalentă cu cea obținută în cazul administrării aceleiași doze zilnice totale în două prize.

Datele cu privire la farmacocinetică la pacienții cu vârsta sub trei luni sunt limitate. La nou-născuți cu vârsta de o săptămână, clearance-ul lamivudinei administrate oral a fost scăzut în comparație cu cel observat la copii și acest lucru este determinat probabil de imaturitatea funcției renale și absorbției variabile. De aceea, pentru obținerea unei expuneri similare cu cea de la adulți, doza potrivită pentru nou-născuți este de 4 mg/kg și zi. Estimările filtrării glomerulare sugerează că pentru obținerea unor expuneri similare la adulți și copii, doza adecvată la copii cu vârsta mai mare de șase săptămâni ar putea fi de 8 mg/kg și zi.

Datele farmacocinetice au fost obținute din 3 studii farmacocinetice (PENTA 13, PENTA 15 și substudiul ARROW PK) efectuate la copii cu vârsta sub 12 ani. Datele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Rezumatul concentrațiilor plasmatice ale lamivudinei la starea de echilibru ASC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$) și statistici comparative pentru administrarea orală o dată și de două ori pe zi, în 3 studii

| Studiul | Vârsta | Lamivudină în doză de 8 mg/kg, administrare o dată pe zi Media Geometrică (95% ÎÎ) | Lamivudină în doză de 4 mg/kg, administrare de două ori pe zi Media Geometrică (95% ÎÎ) | O doză - comparativ cu două doze pe zi Semnificația Rata GLS (90% ÎÎ) |
|---------------------------|-------------------|---|--|--|
| ARROW PK Substudiu Part 1 | 3 - 12 ani (N=35) | 13,0 (11,4; 14,9) | 12,0 (10,7; 13,4) | 1,09 (0,979; 1,20) |
| PENTA 13 | 2 - 12 ani (N=19) | 9,80 (8,64; 11,1) | 8,88 (7,67; 10,3) | 1,12 (1,03; 1,21) |
| PENTA 15 | 3- 36 luni (N=17) | 8,66 (7,46; 10,1) | 9,48 (7,89; 11,40) | 0,91 (0,79; 1,06) |

În studiul PENTA 15, media geometrică a $ASC_{(0-24)}$ (ÎÎ 95%) a lamivudinei plasmatice (0-24) la cei patru subiecți cu vârsta sub 12 luni, care au fost trecuți de la un tratament cu administrare de două ori pe zi la administrarea o dată pe zi (vezi pct. 5.1) a fost de 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$ în cazul utilizării o dată pe zi și de 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{oră} / \text{ml}$ în cazul utilizării de două ori pe zi.

Sarcina: după administrarea orală, farmacocinetica lamivudinei în ultima parte a sarcinii a fost similară cu cea observată la femeile care nu sunt gravide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de lamivudină în doze mari în cadrul studiilor de toxicitate la animale nu a fost asociată cu nici un efect toxic major asupra vreunui organ. Concentrațiile plasmatice obținute cu cele mai mari doze, s-au observat efecte minore asupra indicatorilor funcției renale și hepatice, însoțite de scăderea ocazională a greutateii ficatului. Efectele semnificative clinic observate au fost scăderea numărului de hematii și de neutropenie.

Lamivudina nu a fost mutagenă în testele bacteriene, dar asemenea multor analogi nucleozidici, a prezentat activitate la un test citogenetic *in vitro* și la testul pe limfomul de șoarece. Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatice de aproximativ 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice care sunt de așteptat în clinică. Deoarece activitatea mutagenă *in vitro* a lamivudinei nu a putut fi confirmată prin teste *in vivo*, s-a concluzionat că lamivudina nu reprezintă un pericol din punct de vedere al genotoxicității pentru pacienții care primesc acest tratament.

Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată ca monoterapie cu administrarea concomitentă de zidovudină și lamivudină la expuneri echivalente cu cele de la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși *in utero* la asocierea lamivudinei și zidovudinei, au prezentat un grad mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor comparativ cu cei expuși doar la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat nici un potențial carcinogen relevant pentru om.

Un studiu de fertilitate efectuat la șobolani a evidențiat că lamivudina nu are efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr 20 % m/v (3 g/15 ml)
Parahidroxibenzoat de metil
Parahidroxibenzoat de propil
Acid citric anhidru
Propilenglicol
Citrat de sodiu
Aromă artificială de căpșune
Aromă artificială de banane
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Soluția orală trebuie aruncată la o lună după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii conținând 240 ml soluție orală în flacoane albe din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii. Cutia conține de asemenea, un adaptor de seringă din polietilenă și o seringă dozatoare pentru administrare orală, de 10 ml, compusă dintr-un cilindru de polietilenă (cu gradații în ml) și un piston de polietilenă.

Seringa pentru administrare orală este furnizată pentru măsurarea exactă a dozei prescrise din soluția orală. Instrucțiunile de utilizare sunt incluse în cutie.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor

Fară cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 august 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Comprimate filmate:

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

Soluție orală:

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA FLACONULUI X 60 COMPRIMATE FILMATE (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 150 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Comprimate cu linie mediană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

epivir 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI X 60 COMPRIMATE FILMATE (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 150 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Comprimate cu linie mediană

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE BLISTER X 60 COMPRIMATE FILMATE (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 150 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 150 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

epivir 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

CUTIE BLISTER X 60 COMPRIMATE FILMATE (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 150 mg comprimate filmate

lamivudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA FLACONULUI CU SOLUȚIE ORALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 10 mg/ml soluție orală
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține lamivudină 10 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține zahăr și conservanți: parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil, propilen glicol și sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Flaconul conține:
240 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se arunca la o lună după prima deschidere

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

epivir 10 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI CU SOLUȚIE ORALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 10 mg/ml soluție orală
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține lamivudină 10 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține zahăr și conservanți: parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil, propilen glicol și sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Flaconul conține:
240 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

A se arunca la o lună după prima deschidere

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA FLACONULUI X 30 COMPRIMATE FILMATE (300 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 300 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

epivir 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI X 30 COMPRIMATE FILMATE (300 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 300 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE BLISTER X 30 COMPRIMATE FILMATE (300 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 300 mg comprimate filmate
Lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține
lamivudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/015/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

epivir 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

CUTIE BLISTER X 30 COMPRIMATE FILMATE (300 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epivir 300 mg

lamivudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Epivir 150 mg comprimate filmate *lamivudină*

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir
3. Cum să luați Epivir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epivir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează

Epivir este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și copii.

Substanța activă din Epivir este lamivudina. Epivir este un tip de medicament cunoscut sub denumirea de antiretroviral. El aparține unei clase de medicamente antiretrovirale, numite *analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT)*.

Epivir nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală și o menține la un nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecției.

Răspunsul la tratamentul cu Epivir este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir

Nu luați Epivir

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*)

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Aveți deosebită grijă când luați Epivir

Unii dintre pacienții care iau Epivir sau alte asocieri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți informați asupra factorilor de risc suplimentari:

- dacă ați avut vreodată **afecțiuni ale ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)
- dacă sunteți **obez** (în special dacă sunteți femeie)
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o afecțiune a rinichilor, doza de medicament poate fi modificată.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. În timpul tratamentului poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. **Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.**

Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Epivir.

Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.

Protejarea altor persoane

Infecția cu HIV se răspândește prin contact sexual cu o persoană care are această infecție sau prin transfuzii de sânge contaminat (de exemplu, prin folosirea aceluiași ace). Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, cu toate că riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Epivir împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Epivir.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Epivir:

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
 - alte medicamente ce conțin lamivudină (utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau infecției cu **virusul hepatitic B**)
 - emtricitabină (utilizată pentru tratamentul infecției cu **HIV**)
 - doze mari de **cotrimoxazol**, un antibiotic
 - cladribină (utilizată pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase).
- Spuneți medicului** dacă sunteți tratat cu oricare dintre aceste medicamente.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă **discutați** cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile administrării Epivir, pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Epivir și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului. Dacă ați luat Epivir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Alăptarea

Atunci când este posibil, femeile infectate cu HIV nu trebuie să alăpteze. Acest lucru este recomandat pentru că infecția cu HIV se poate transmite la copil prin laptele matern. Dacă hrănirea cu lapte praf nu este posibilă, cereți sfatul medicului.

O cantitate mică din substanța din Epivir poate trece în laptele matern.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Epivir să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Epivir conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Epivir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți comprimatul cu apă. Epivir poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele întregi, puteți să le sfărâmați și să le amestecați cu o cantitate mică de alimente sau lichid și să administrați imediat întreaga doză.

Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră

Epivir ajută la controlul afecțiunii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltați alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

Țineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Doza pe care trebuie să o luați

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg:

Doza uzuală de Epivir este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie sub forma unui comprimat de 150 mg de două ori pe zi (cu interval de aproximativ 12 ore între administrarea fiecărei doze), ori două comprimate de 150 mg o dată pe zi, cu recomandarea medicului.

Copii cu greutatea între 20 și 25 kg:

Doza zilnică de Epivir este de 225 mg. Aceasta poate fi administrată ca 75 mg (jumătate de comprimat de 150 mg) dimineața și 150 mg (un comprimat întreg de 150 mg) seara, fie 225 mg (un comprimat și jumătate de 150 mg) o dată pe zi cu recomandarea medicului.

Copii cu greutatea între 14 și 20 kg

Doza zilnică de Epivir este de 150 mg. Aceasta poate fi administrată ca 75 mg (jumătate de comprimat de 150 mg) de două ori pe zi (cu interval de aproximativ 12 ore între administrarea fiecărei doze), fie 150 mg (un comprimat întreg de 150 mg) o dată pe zi cu recomandarea medicului.

Pentru tratamentul copiilor cu vârsta peste 3 luni și al pacienților care nu pot înghiți comprimate sau care necesită doze mai mici, medicamentul este disponibil și sub formă de soluție orală.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o afecțiune a rinichilor, doza de medicament poate fi modificată.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă această situație este valabilă în cazul

dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Epivir decât trebuie

Dacă luați prea mult Epivir, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau adresați-vă unității de primiri urgente a celui mai apropiat spital pentru recomandări ulterioare. Dacă este posibil, arătați-le cutia de Epivir.

Dacă uitați să luați Epivir

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Epivir sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Pe lângă reacțiile adverse determinate de Epivir enumerate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate a infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile menționate la sfârșitul acestui punct „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV”.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** pacienți:

- durere de cap
- senzație de rău (*greață*)
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- dureri de stomac
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură crescută)
- stare generală de rău
- dureri ale mușchilor și disconfort
- dureri ale articulațiilor
- dificultăți la adormire (*insomnie*)
- tuse
- iritație la nivelul nasului, secreție nazală
- erupții pe piele
- căderea părului (*alopecie*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** pacienți:

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot fi evidențiate prin analize ale sângelui sunt:

- reducere a numărului de celule sanguine implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*)

- un număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*) și număr scăzut de globule albe în sânge (*neutropenie*)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** pacienți:

- reacție alergică gravă care poate duce la umflarea feței, limbii sau gâtului, determinând dificultăți la înghițire sau în respirație
- inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- distrugerea țesutului muscular
- inflamația ficatului (*hepatită*).

O reacție adversă rară care poate fi evidențiată prin analize ale sângelui este:

- creșterea concentrației unei enzime numită amilază.

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta până la **1 din 10000** pacienți:

- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge)
- senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul brațelor, picioarelor, mâinilor și labei piciorului.

O reacție adversă foarte rară care poate fi evidențiată printr-o analiză a sângelui este:

- incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii noi (*aplazie eritrocitară pură*).

Dacă aveți reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV

Tratamentul combinat cum este cel cu Epivir, poate crea condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție cu HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse, se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă aveți orice simptom de inflamație în timp ce luați Epivir:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru tratarea infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie combinată a infecției cu HIV dezvoltă o afecțiune numită osteonecroză. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament combinat o perioadă lungă de timp
- dacă au luat concomitent medicamente antiinflamatoare, numite corticosteroizi

- dacă au consumat alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epivir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epivir

Substanța activă din Epivir se numește lamivudină.

Comprimatele mai conțin următoarele componente:

Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (fără gluten), stearat de magneziu

Filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan, macrogol, polisorbat 80

Cum arată Epivir și conținutul ambalajului

Epivir 150 mg comprimate filmate este disponibil în flacoane albe din polietilenă sau blistere care conțin 60 comprimate. Comprimatele filmate sunt albe, de formă romboidală, cu linie mediană, marcate cu codul 'GXCJ7' pe ambele fețe.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

| Fabricantul | Deținătorul autorizației de punere pe piață |
|--|--|
| GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznan Polonia | ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Olanda |

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a

deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Irlanda

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Epivir 10 mg/ml soluție orală lamivudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir
3. Cum să luați Epivir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epivir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează

Epivir se utilizează pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și copii.

Substanța activă din Epivir este lamivudina. Epivir este un tip de medicament cunoscut sub denumirea de antiretroviral. El aparține unei clase de medicamente numite *analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT)*.

Epivir nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală în organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4 în sânge. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecției.

Răspunsul la tratamentul cu Epivir este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir

Nu luați Epivir

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Aveți deosebită grijă când luați Epivir

Unii dintre pacienții care iau Epivir sau alte asocieri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți informați

asupra factorilor de risc suplimentari:

- dacă ați avut vreodată **afecțiuni ale ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)
- dacă sunteți **obez** (în special dacă sunteți femeie)
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o afecțiune a rinichilor, doza de medicament poate fi modificată.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. În timpul tratamentului, poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. **Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.**

Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra unor semne și simptome importante ce pot să apară în timp ce luați Epivir.

Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.

Protejarea altor persoane

Infecția cu HIV se răspândește prin contact sexual cu o persoană care are această infecție sau prin transfuzii de sânge contaminat (de exemplu, prin folosirea aceluiași ace). Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, cu toate că riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Epivir împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Epivir.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Epivir:

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
- alte medicamente ce conțin lamivudină (utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau infecției cu **virusul hepatitic B**)
- emtricitabină (utilizată pentru tratamentul infecției cu **HIV**)
- doze mari de **cotrimoxazol**, un antibiotic
- cladribină (utilizată pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase).

Spuneți medicului dacă sunteți tratat cu oricare dintre aceste medicamente.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile administrării Epivir, pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră.

Epivir și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului. Dacă ați luat Epivir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat

INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Alăptarea

Atunci când este posibil, femeile infectate cu HIV nu trebuie să alăpteze. Acest lucru este recomandat pentru că infecția cu HIV se poate transmite la copil prin laptele matern. Dacă hrănirea cu lapte praf nu este posibilă, cereți sfatul medicului.

O cantitate mică din substanța din Epivir poate trece în laptele matern.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Epivir să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante despre alte ingrediente ale Epivir soluție orală

Dacă sunteți diabetic, vă rugăm să țineți cont de faptul că fiecare doză (150 mg=15 ml) conține 3 g zahăr.

Epivir soluție conține zaharoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele zaharuri, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Epivir. Zaharoza poate fi nocivă pentru dinți.

De asemenea Epivir conține conservanți (parahidroxibenzoați) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Epivir conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 39 mg la fiecare 15 ml. Acesta este echivalent cu 1,95% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să luați Epivir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Epivir poate fi luat cu sau fără alimente.

Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră

Epivir ajută la controlul afecțiunii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltăți alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

Tineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Doza pe care trebuie să o luați

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg

Doza zilnică obișnuită de Epivir este de 30 ml (300 mg) pe zi. Aceasta poate fi administrată câte 15 ml (150 mg) de două ori pe zi, lăsând un interval de aproximativ 12 ore între administrări, sau câte 30 ml (300 mg) o dată pe zi.

Copii cu vârsta peste 3 luni și greutatea mai mică de 25 kg

Doza depinde de greutatea corporală a copilului. Doza obișnuită de Epivir este de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) de două ori pe zi (lăsând un interval de aproximativ 12 ore între administrări), sau 1 ml/kg

(10 mg/kg) o dată pe zi.

Pentru administrare orală și pentru a măsura corect doza, utilizați seringă furnizată în cutie.

1. Îndepărtați învelișul de plastic de pe seringă/adaptor.
2. Îndepărtați adaptorul din seringă.
3. **Scoateți capacul flaconului** și păstrați-l în siguranță.
4. Tineți flaconul strâns. **Introduceți adaptorul de plastic în gâtul flaconului.**
5. **Introduceți** cu fermitate **seringa** în adaptor.
6. Întoarceți invers flaconul.
7. **Trageți pistonul seringii**, până când seringă conține prima parte din doza dumneavoastră **completă.**
8. Întoarceți flaconul în poziția normală. **Scoateți seringă** din adaptor.
9. **Administrați doza direct în gură**, sprijinind vârful seringii de partea internă a obrazului. **Împingeți ușor pistonul în jos**, făcând pauze pentru a înghiți. **Nu împingeți prea tare**, dacă administrați soluția în jet puternic vă poate face să vă înecați.
10. **Reluați etapele 5-9** în același mod, până când ați luat doza dumneavoastră completă. *De exemplu, dacă doza dumneavoastră este de 15 ml, trebuie să luați o seringă și jumătate de medicament.*
11. **Scoateți seringă din flacon și spălați-o** bine cu apă curată. Lăsați-o să se usuce complet înainte de a o utiliza din nou.
12. **Puneți capacul flaconului** și fixați-l, lăsând adaptorul montat.

Aruncați soluția orală la o lună de la prima deschidere.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o afecțiune renală, doza de medicament poate fi modificată.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aceasta se aplică în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Epivir decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Epivir, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital, pentru evaluare. Dacă este posibil, arătați-le cutia de Epivir.

Dacă uitați să luați Epivir

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Epivir sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Pe lângă reacțiile adverse determinate de Epivir enumerate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate a infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile menționate la sfârșitul acestui punct „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV”.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la **1 din 10** pacienți:

- durere de cap
- stare de rău (*greață*)
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- dureri de stomac
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură crescută)
- stare generală de rău
- dureri ale mușchilor și disconfort
- dureri ale articulațiilor
- dificultăți la adormire (*insomnie*)
- tuse
- iritație la nivelul nasului, secreție nazală
- erupții pe piele
- căderea părului (*alopecie*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** pacienți:

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot fi evidențiate prin analize ale sângelui sunt:

- reducere a numărului de celule sanguine implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*)
- un număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*) și număr scăzut de globule albe în sânge (*neutropenie*)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** pacienți:

- reacție alergică gravă care poate duce la umflarea feței, limbii sau gâtului, determinând dificultăți la înghițire sau în respirație
- inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- distrugerea țesutului muscular
- inflamația ficatului (*hepatită*).

O reacție adversă rară care poate fi evidențiată prin analize ale sângelui este:

- creșterea concentrației unei enzime numite amilază.

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta până la **1 din 10000** pacienți:

- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge)
- senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul brațelor, picioarelor, mâinilor și labei piciorului.

O reacție adversă foarte rară care poate fi evidențiată printr-o analiză a sângelui este:

- incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii noi (*aplazie eritrocitară pură*).

Dacă aveți reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV

Tratamentul combinat cum este cel cu Epivir, poate crea condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție cu HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse, se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă aveți orice simptom de inflamație în timp ce luați Epivir:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru tratarea infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie combinată a infecției cu HIV dezvoltă o afecțiune numită osteonecroză. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament combinat o perioadă lungă de timp
- dacă au luat concomitent medicamente antiinflamatoare, numite corticosteroizi
- dacă au consumat alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epivir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se arunca la o lună după prima deschidere.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epivir

Substanța activă din Epivir este lamivudina.

Soluția orală conține și următoarele componente: zahăr (zaharoză 3 g/15 ml), parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil, acid citric anhidru, citrat de sodiu, propilenglicol, apă, arome artificiale de cășune și banane.

Acest medicament conține 300 mg propilenglicol în fiecare 15ml.

Cum arată Epivir și conținutul ambalajului

Epivir soluție orală este disponibil într-un flacon alb din polietilenă conținând 240 ml soluție. În cutie sunt incluse o seringă dozatoare pentru administrare orală și un adaptor din plastic pentru flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Irlanda

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Epivir 300 mg comprimate filmate *lamivudină*

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir
3. Cum să luați Epivir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epivir
6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

1. Ce este Epivir și pentru ce se utilizează

Epivir este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți și copii.

Substanța activă din Epivir este lamivudina. Epivir este un tip de medicament cunoscut sub denumirea de antiretroviral. El aparține unei clase de medicamente antiretrovirale, numite *analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT)*.

Epivir nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală în organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecției.

Răspunsul la tratamentul cu Epivir este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Epivir

Nu luați Epivir

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct.6*)

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Aveți deosebită grijă când luați Epivir

Unii dintre pacienții care iau Epivir sau alte asocieri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți informați

asupra factorilor de risc suplimentari:

- dacă ați avut vreodată **afecțiuni ale ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)
- dacă aveți **diabet zaharat** și utilizați insulină
- dacă aveți o afecțiune a rinichilor, doza de medicament poate fi modificată.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. În timpul tratamentului poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. **Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.**

Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Epivir.

Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.

Protejarea altor persoane

Infecția cu HIV se răspândește prin contact sexual cu o persoană care are această infecție sau prin transfuzii de sânge contaminat (de exemplu, prin folosirea aceluiași ace). Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, cu toate că riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Epivir împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Epivir.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Epivir:

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcoolii derivați din zahăr (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
- alte medicamente ce conțin lamivudină, (utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau infecției cu **virusul hepatitic B**)
- emtricitabină (utilizată pentru tratamentul infecției cu **HIV**)
- doze mari de **cotrimoxazol**, un antibiotic
- cladribină (utilizată pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase).

Spuneți medicului dacă sunteți tratat cu oricare dintre aceste medicamente.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile administrării Epivir, pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Epivir și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului. Dacă ați luat Epivir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste

diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Alăptarea

Atunci când este posibil, femeile infectate cu HIV nu trebuie să alăpteze. Acest lucru este recomandat pentru că infecția cu HIV se poate transmite la copil prin laptele matern. Dacă hrănirea cu lapte praf nu este posibilă, cereți sfatul medicului.

O cantitate mică din substanța din Epivir poate trece în laptele matern.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Epivir să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Epivir conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Epivir

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Epivir poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele întregi, puteți să le sfărâmați și să le amestecați cu o cantitate mică de alimente sau lichid și să administrați imediat întreaga doză.

Luăți periodic legătura cu medicul dumneavoastră

Epivir ajută la controlul afecțiunii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltați alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

Țineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Epivir fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Doza pe care trebuie să o luați

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de peste 25 kg:

Doza uzuală este de un comprimat de 300 mg o dată pe zi.

Este disponibilă, de asemenea, și concentrația de 150 mg Epivir comprimate pentru tratamentul copiilor peste 3 luni care cântăresc mai puțin de 25 kg.

Pentru tratamentul copiilor cu vârsta peste 3 luni și al pacienților care nu pot înghiți comprimate sau care necesită doze mai mici, medicamentul este disponibil și sub formă de soluție orală.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o afecțiune a rinichilor, doza de medicament poate fi modificată.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Epivir decât trebuie

Dacă luați prea mult Epivir, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital pentru recomandări ulterioare. Dacă este posibil, arătați-le cutia de Epivir.

Dacă uitați să luați Epivir

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Epivir sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Pe lângă reacțiile adverse determinate de Epivir enumerate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate a infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile menționate la sfârșitul acestui punct „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV”.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la **1 din 10** pacienți:

- durere de cap
- senzație de rău (*greață*)
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- dureri de stomac
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură crescută)
- stare generală de rău
- dureri ale mușchilor și disconfort
- dureri ale articulațiilor
- dificultăți la adormire (*insomnie*)
- tuse
- iritație la nivelul nasului, secreție nazală
- erupții pe piele
- căderea părului (*alopecie*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** pacienți:

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot fi evidențiate prin analize ale sângelui sunt:

- reducere a numărului de celule sanguine implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*)
- un număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*) și număr scăzut de globule albe în sânge

(*neutropenie*)

- creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** pacienți:

- reacție alergică gravă care poate duce la umflarea feței, limbii sau gâtului, determinând dificultăți la înghițire sau în respirație
- inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- distrugerea țesutului muscular
- inflamația ficatului (*hepatită*).

O reacție adversă rară care poate fi evidențiată prin analize ale sângelui este:

- creșterea concentrației unei enzime numită amilază.

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** pacienți:

- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge)
- senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul brațelor, picioarelor, mâinilor și labei piciorului.

O reacție adversă foarte rară care poate fi evidențiată printr-o analiză a sângelui este:

- incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii noi (*aplazie eritrocitară pură*).

Dacă aveți reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV

Tratamentul combinat cum este cel cu Epivir, poate crea condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție cu HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă aveți orice simptom de inflamație în timp ce luați Epivir:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru tratarea infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie combinată a infecției cu HIV dezvoltă o afecțiune numită osteonecroză. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament combinat o perioadă lungă de timp
- dacă au luat concomitent medicamente antiinflamatoare, numite corticosteroizi
- dacă au consumat alcool etilic

- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genuchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epivir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Epivir**

Substanța activă din Epivir este lamivudina.

Comprimatele mai conțin următoarele componente:

Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (fără gluten), stearat de magneziu

Filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan, oxid negru de fer (E172), macrogol, polisorbat 80

Cum arată Epivir și conținutul ambalajului

Epivir 300 mg comprimate filmate este disponibil în flacoane albe din polietilenă sau blistere care conțin 30 comprimate. Comprimatele filmate sunt gri, de formă romboidală, marcate cu codul 'GXEJ7' pe una dintre fețe.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**Fabricantul**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a

deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Irlanda

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>