

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## **1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety

Epivir 300 mg filmom obalené tablety

## **2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu.

Epivir 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg lamivudínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 150 mg tableta obsahuje 0,378 mg sodíka.

Každá 300 mg tableta obsahuje 0,756 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **3. LIEKOVÁ FORMA**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta

Biele tablety tvaru kosoštvorca s deliacou ryhou a s vyrytým označením "GX CJ7" na oboch stranách.

Epivir 300 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta

Šedej farby, tvaru kosoštvorca s vyrytým označením "GX EJ7" na jednej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Epivir je indikovaný ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby dospelých a detí infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba sa má zveriť lekárovi so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Epivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Aby sa zaistilo podanie celej dávky, najlepšie je tabletu(y) prehltnúť bez drvenia.

Epivir je dostupný aj vo forme perorálneho roztoku pre deti staršie ako tri mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg alebo pre pacientov, ktorí nedokážu prehltáť tablety (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí prechádzajú z užívania lamivudínu vo forme perorálneho roztoku na lamivudín vo forme tabliet, sa majú riadiť odporúčaniami na dávkovanie, ktoré sú špecifické pre túto liekovú formu (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí tablety nedokážu prehltnúť, môžu tiež tabletu(y) rozdrviť a pridať do malého množstva polotuhého jedla alebo tekutiny, ktoré sa má celé ihneď skonzumovať (pozri časť 5.2).

Dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):

Odporúčaná dávka Epiviru je 300 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg dvakrát denne, alebo ako 300 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

300 mg tableta je vhodná len pre schému s dávkou podávanou jedenkrát denne.

Deti (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg):

Pri tabletách Epiviru sa odporúča dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti.

*Deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 20$  kg až  $< 25$  kg:* Odporúčaná dávka je 225 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 75 mg (jedna polovica 150 mg tablety) užívaných ráno a 150 mg (jedna celá 150 mg tableta) užívaných večer, alebo ako 225 mg (jeden a pol 150 mg tablety) užívaných jedenkrát denne.

*Deti s telesnou hmotnosťou 14 až  $< 20$  kg:* Odporúčaná dávka je 150 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 75 mg (jedna polovica 150 mg tablety) užívaných dvakrát denne, alebo ako 150 mg (jedna celá 150 mg tableta) užívaných jedenkrát denne.

*Deti vo veku od troch mesiacov:* V tejto populácii pacientov nie je možné dosiahnuť presné dávkovanie pri 300 mg tablete bez deliacej ryhy, odporúča sa používať Epivir vo forme 150 mg tabliet s deliacou ryhou a dodržiavať príslušné pokyny na odporúčané dávkovanie.

*Deti mladšie ako tri mesiace:* Obmedzené množstvo informácií nepostačuje na určenie špecifických dávkovacích odporúčaní (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí prechádzajú zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť dávku odporúčanú jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne 12 hodín po poslednej dávke podávanej dvakrát denne a potom pokračovať v užívaní odporúčanej dávky jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne každých 24 hodín. Pri zmene späť na schému s dávkou podávanou dvakrát denne majú pacienti užiť dávku odporúčanú dvakrát denne približne 24 hodín po poslednej dávke podávanej jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov:

*Staršie osoby:* K dispozícii nie sú žiadne špecifické údaje, avšak v tejto vekovej skupine sa odporúča osobitná obozretnosť z dôvodu vekom podmienených zmien, akými sú pokles funkcie obličiek a zmena hematologických parametrov.

*Porucha funkcie obličiek:* Koncentrácie lamivudínu stúpajú u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek z dôvodu poklesu klirensu. Keď sa používa forma perorálneho roztoku Epiviru má sa upraviť dávka u tých pacientov, ktorí majú klirens kreatinínu nižší ako 30 ml/min (pozri tabuľky).

Odporúčané dávkovanie – dospelí, dospelievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Prvá dávka	Udržiavacia dávka
≥ 50	300 mg alebo 150 mg	300 mg jedenkrát denne alebo 150 mg dvakrát denne
30 až < 50	150 mg	150 mg jedenkrát denne
< 30	Pri potrebe podávať dávky menšie ako 150 mg sa odporúča používať perorálny roztok	
15 až < 30	150 mg	100 mg jedenkrát denne
5 až < 15	150 mg	50 mg jedenkrát denne
< 5	50 mg	25 mg jedenkrát denne

Údaje o používaní lamivudínu u detí s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné. Na základe predpokladu, že klírens kreatinínu a klírens lamivudínu sú v podobnom vzťahu u detí aj u dospelých, sa odporúča znížiť dávku u detí s poruchou funkcie obličiek podľa ich klírnsu kreatinínu v rovnakom pomere ako u dospelých. Perorálny roztok Epivir 10 mg/ml môže byť najvhodnejšou liekovou formou na dosiahnutie odporúčanej dávky u detí s poruchou funkcie obličiek vo veku aspoň 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Odporúčané dávkovanie – deti vo veku aspoň 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Prvá dávka	Udržiavacia dávka
≥ 50	10 mg/kg alebo 5 mg/kg	10 mg/kg jedenkrát denne alebo 5 mg/kg dvakrát denne
30 až < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jedenkrát denne
15 až < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jedenkrát denne
5 až < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jedenkrát denne
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jedenkrát denne

*Porucha funkcie pečene:* Údaje získané od pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená pečevnou dysfunkciou. Na základe týchto údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ však nie je sprevádzaná poruchou funkcie obličiek.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Epivir sa neodporúča používať ako monoterapiu.

*Porucha funkcie obličiek:* U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek stúpa z dôvodu poklesu klírnsu terminálny plazmatický polčas lamivudínu, preto sa má dávka upraviť (pozri časť 4.2).

*Trojité nukleozidová terapia:* Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa lamivudín kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom a abakavirom ako aj s tenofovir disoproxil fumarátom a didanozínom v režime jedenkrát denne.

*Oportúnne infekcie:* U pacientov liečených Epiivrom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej objavovať oportúnne infekcie a ďalšie komplikácie infekcie HIV, preto ich má pozorne sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov so sprievodnými ochoreniami HIV.

*Pankreatitída:* Prípady pankreatitídy sa objavili zriedkavo. Nie je však jasné, či tieto prípady boli zapríčinené antiretrovírusovou liečbou alebo základným HIV ochorením. Pri objavení sa klinických znakov, príznakov alebo laboratórnych odchýlok svedčiacich o pankreatitíde sa musí liečba Epiivrom okamžite ukončiť.

*Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii in utero:* Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

*Telesná hmotnosť a metabolické parametre:* Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

*Syndróm imunitnej reaktívacie:* U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

*Ochorenie pečene:* Ak sa lamivudín používa súběžne na liečbu HIV a HBV, ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe infekcie hepatitídou B sú dostupné v SPC Zeffixu.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súběžnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ak je u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B liečba Epivirom prerušená, odporúča sa periodické monitorovanie testov funkcie pečene a markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy (pozri SPC Zeffixu).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

*Pediatrická populácia:* V štúdií vykonanej u pediatrických pacientov (pozri časť 5.1 štúdia ARROW) bol hlásený nižší výskyt virologickej supresie a častejšia vírusová rezistencia u detí, ktoré užívali perorálny roztok Epiviru v porovnaní s tými, ktoré užívali Epivir vo forme tabliet. U detí sa má vždy, keď je to možné, prednostne používať Epivir vo forme tabliet.

*Osteonekróza:* Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

*Liekové interakcie:* Epivir sa nesmie užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín (pozri časť 4.5).

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pravdepodobnosť metabolických interakcií je nízka najmä z dôvodu obmedzeného metabolizmu, väzby na plazmatické bielkoviny a takmer úplného vylučovania obličkami.

Podávanie kombinácie trimetoprimu/sulfametoxazolu 160 mg/800 mg má za následok 40%-ný vzostup expozície lamivudínu z dôvodu prítomnosti trimetoprimu; sulfametoxazol je bez interakcie. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania lamivudínu (pozri časť 4.2). Lamivudín nemá žiadny účinok na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu. V prípade oprávnenosti súbežného podávania majú byť pacienti klinicky sledovaní. Súbežné podávanie lamivudínu s vysokými dávkami kotrimoxazolu pri liečbe pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a toxoplazmózy nie je vhodné.

Má sa brať do úvahy aj možnosť interakcií s ďalšími liekmi, ktoré sa podávajú súbežne, obzvlášť v prípadoch, keď hlavným spôsobom vylučovania je aktívna sekrécia obličkami prostredníctvom organického kationového transportného systému, napr. v prípade trimetoprimu. Iné lieky (napr. ranitidín, cimetidín) sa týmto mechanizmom vylučujú len čiastočne a nedokázala sa žiadna interakcia s lamivudínom. Nukleozidové analógy (napr. didanozín) sa nevylučujú týmto mechanizmom ako zidovudín a interakcia s lamivudínom je veľmi nepravdepodobná.

Mierny nárast  $C_{max}$  (28%) bol pozorovaný pri súbežnom podávaní zidovudínu s lamivudínom, aj keď celková expozícia (AUC) sa významne nezmenila. Zidovudín nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku lamivudínu (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na podobnosť sa Epivir nemá podávať súbežne s inými analógmi cytidínu, akým je emtricitabín. Okrem toho sa Epivir nemá užívať s inými liekmi obsahujúcimi lamivudín (pozri časť 4.4).

Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom. Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).

Metabolizmus lamivudínu nezahŕňa CYP3A, takže interakcie s liekmi metabolizovanými týmto systémom (napr. PIs), sú nepravdepodobné.

Súbežné podanie roztoku sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednorazovou 300 mg dávkou perorálneho roztoku lamivudínu viedlo u dospelých k dávkovo závislému poklesu expozície lamivudínu ( $AUC_{\infty}$ ) o 14 %, 32 %, a 36 % a  $C_{max}$  lamivudínu o 28 %, 52 % a 55 %. Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Epiviru s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Štúdie s lamivudínom vykonané na zvieratách preukázali zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov, ale nie u potkanov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu lamivudínu placentou.

Údaje získané u gravidných žien týkajúce sa viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatólnu toxicitu. Epivir sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje. Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

U pacientok súbežne infikovaných hepatitídou, ktoré sú liečené lamivudínom a následne otehotnejú, sa má vziať do úvahy možnosť rekurencie hepatitídy po prerušení liečby lamivudínom.

*Mitochondriálna dysfunkcia:* V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu úroveň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Po perorálnom podaní sa lamivudín vylučoval do materského mlieka v podobných koncentráciách ako v sére. Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti lamivudínu, keď sa podáva deťom mladším ako tri mesiace. Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedoždčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že lamivudín nemá žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby ochorenia HIV Epi virom boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za prinajmenej možno súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa telového systému, orgánových tried a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

*Menej časté:* Neutropénia a anémia (obe niekedy ťažké), trombocytopénia

*Veľmi zriedkavé:* Aplázia len buniek červenej krvnej zložky

Poruchy metabolizmu a výživy

*Veľmi zriedkavé:* Laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

*Časté:* Bolesť hlavy, nespavosť

*Veľmi zriedkavé:* Periférna neuropatia (alebo parestézia)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Časté:* Kašeľ, nosové príznaky

Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Časté:* Nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo kŕče, hnačka

*Zriedkavé:* Pankreatitída, vzostup sérovej amylázy

Poruchy pečene a žlčových ciest

*Menej časté:* Prechodný vzostup pečeňových enzýmov (AST, ALT)

*Zriedkavé:* Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Časté:* Vyrážky, vypadávanie vlasov

*Zriedkavé:* Angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Časté:* Artralgia, poruchy svalov

*Zriedkavé:* Rabdomyolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Časté:* Únava, malátnosť, horúčka

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).



Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 HIV-infikovaných pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, z ktorých 669 pacientov užívalo abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa nezistili žiadne ďalšie problémy súvisiace s bezpečnosťou v porovnaní s dospelými.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Podanie veľmi vysokých dávok lamivudínu nevyvolalo v štúdiách akútnej toxicity na zvieratách žiadnu orgánovú toxicitu. O následkoch akútneho predávkovania u ľudí je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií. Nevyskytli sa žiadne úmrtia, pacienti sa uzdravili. Neboli pozorované žiadne špecifické znaky alebo príznaky takéhoto predávkovania.

Ak sa vyskytne predávkovanie, pacient sa má monitorovať a je potrebné poskytnúť mu potrebnú štandardnú podpornú liečbu. Nakoľko lamivudín je dialyzovateľný, môže sa v liečbe predávkovania využiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa to priamo neskúmalo.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový analóg, ATC kód: J05AF05.

### Mechanizmus účinku

Lamivudín je nukleozidový analóg, ktorý je účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) a vírusu hepatitídy B (HBV). Lamivudín je intracelulárne metabolizovaný na aktívnu látku, lamivudín 5'-trifosfát. Hlavným mechanizmom účinku je pôsobenie ako terminátor reťazca pri reverznej transkripcii vírusu. Trifosfát má selektívnu inhibičnú aktivitu voči replikácii HIV-1 a HIV-2 *in vitro*. Je tiež aktívny proti klinickým izolátom HIV, ktoré sú rezistentné na zidovudín. V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín, nevirapín a zidovudín).

### Rezistencia

HIV-1 rezistencia na lamivudín zahŕňa vývoj zmeny aminokyseliny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej reverznej transkriptázy (RT). Táto zmena vzniká *in vitro* a aj u pacientov infikovaných vírusom HIV liečeným antiretrovirusovou terapiou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V prejavujú značne redukovanú citlivosť na lamivudín a ukazujú zmenšenú vírusovú replikačnú schopnosť *in vitro*. *In vitro* štúdie naznačujú, že vírusové izoláty rezistentné na zidovudín sa môžu stať citlivými na zidovudín, ak súčasne získajú rezistenciu na lamivudín. Klinická relevancia týchto zistení však naďalej zostáva nie dostatočne definovaná.

Údaje *in vitro* poukazujú na to, že pokračovanie v antiretrovírusovej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne kvôli narušenej replikačnej schopnosti vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený. Dostupné klinické údaje sú v skutočnosti veľmi obmedzené a v praxi vylučujú vyvodenie akéhokoľvek spoľahlivého záveru. V každom prípade sa má pred udržiavacou liečbou lamivudínom vždy uprednostniť nasadenie citlivých NRTIs. O udržiavacej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku mutácie M184V sa má preto uvažovať len v prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne iné účinné NRTIs.

Skrížená rezistencia vyvolaná M184V RT je obmedzená v rámci antiretrovírusových látok z triedy nukleozidových inhibítorov. Zidovudín a stavudín si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín. Abakavir si uchováva svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín, ktorý prechováva len mutáciu M184V. Mutant M184V RT ukazuje < 4-násobné zníženie v citlivosti na didanozín; klinický význam týchto zistení nie je známy. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je štandardizované a výsledky sa môžu líšiť v závislosti od metodologických faktorov.

Lamivudín preukazuje nízku cytotoxicitu na periférne krvné lymfocyty, na stanovené lymfocytové a monocyto-makrofágové bunkové línie a na množstvo progenitorových buniek kostnej drene *in vitro*.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúškach lamivudín v kombinácii so zidovudínom znižuje množstvo vírusovej záťaže HIV-1 a zvyšuje počet CD4 buniek. Záverečné klinické údaje ukázali, že lamivudín v kombinácii so zidovudínom má za následok významný pokles rizika progresie ochorenia a mortality.

Klinické štúdie dokázali, že kombinácia lamivudín a zidovudín oddiaľuje objavenie sa izolátov rezistentných na zidovudín u jedincov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby.

Lamivudín bol značne používaný ako komponent antiretrovírusovej kombinovanej terapie inými antiretrovírusovými látkami tej istej triedy (NRTIs) alebo odlišných tried (PIs, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy).

Dôkazy z klinických skúšaní získané u pediatrických pacientov, ktorí užívali lamivudín s ďalšími antiretrovírotikami (abakavir, nevirapín/efavirenz alebo zidovudín), ukázali, že profil rezistencie pozorovaný u pediatrických pacientov je podobný profilu rezistencie pozorovanému u dospelých, a to z hľadiska zistených genotypových substitúcií a ich relatívnej frekvencie.

V klinických skúškaniach sa vírusová rezistencia rozvinula častejšie u detí, ktoré užívali perorálny roztok lamivudínu súběžne s ďalšími antiretrovírotikami vo forme perorálnych roztokov, ako u detí, ktoré užívali tablety (pozri opis klinických skúseností v pediatrickej populácii (štúdia ARROW) a časť 5.2).

Viacieková antiretrovírusová terapia obsahujúca lamivudín sa ukázala byť účinnou u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby ako aj u pacientov, u ktorých boli prítomné vírusy obsahujúce mutácie M184V.

Vzťah medzi citlivosťou HIV na lamivudín *in vitro* a klinickou odpoveďou na terapiu obsahujúcu lamivudín sa stále skúma.

Lamivudín v dávke 100 mg jedenkrát denne bol taktiež účinný v liečbe dospelých pacientov s chronickou infekciou HBV (podrobnosti klinických štúdií pozri preskripčné informácie pre Zeffix). V liečbe infekcie HIV sa však ako účinná ukázala len denná dávka 300 mg lamivudínu (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami).

Lamivudín nebol špecificky skúmaný u pacientov s HIV súběžne infikovaných HBV.

*Dávkovanie jedenkrát denne (300 mg jedenkrát denne):* Klinická štúdia nedokázala žiadny rozdiel medzi dávkovacími schémami Epiviru podávaného jedenkrát denne a Epiviru podávaného dvakrát denne. Tieto výsledky boli získané u populácie bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, ktorá pozostávala najmä z asymptomatických pacientov infikovaných HIV (CDC štádium A).

*Pediatrická populácia:* v rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo randomizované porovnanie schémy zahŕňajúcej jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru a lamivudínu. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčaní na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň 96 týždňov. Treba poznamenať, že z tejto štúdie neboli k dispozícii klinické údaje týkajúce sa detí mladších ako jeden rok. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke uvedenej nižšie:

**Virologická odpoveď na základe hladiny HIV-1 RNA v plazme nižšej ako 80 kópií/ml v 48. týždni a 96. týždni pri randomizácii na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW (observačná analýza)**

	<b>Dvakrát denne N (%)</b>	<b>Jedenkrát denne N (%)</b>
<b>0. týždeň (po ≥ 36-týždňovej liečbe)</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-4,8 % (95 % IS -11,5 % až +1,9 %), p=0,16	
<b>48. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-1,6 % (95 % IS -8,4 % až +5,2 %), p=0,65	
<b>96. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-2,3 % (95 % IS -9,3 % až +4,7 %), p=0,52	

Vo farmakokinetickej štúdiu (PENTA 15) prešli štyri osoby mladšie ako 12 mesiacov, u ktorých sa dosiahlo potlačenie replikácie vírusu, zo schémy s dávkou perorálneho roztoku abakaviru plus lamivudínu podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne. V 48. týždni mali tri osoby nedetegovateľnú vírusovú záťaž a jedna osoba mala hladinu HIV-RNA v plazme 900 kópií/ml. U týchto osôb sa nezistili žiadne obavy súvisiace s bezpečnosťou.

Preukázalo sa, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru + lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie < 80 kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt (< 200 kópií/ml, < 400 kópií/ml, < 1 000 kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Pri overovaní výsledkov analýz podskupín z hľadiska heterogenosti jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky sa nepreukázal významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závbery podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

V čase randomizácie na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku (0. týždeň) sa u pacientov, ktorí predtým užívali lieky vo forme tabliet, zaznamenal vyšší výskyt supresie vírusovej záťaže ako u pacientov, ktorí predtým užívali akékoľvek lieky vo forme roztokov v ktoromkoľvek čase. Tieto rozdiely sa pozorovali v každej odlišnej vekovej skupine zaradenej do štúdie. Tento rozdiel vo výskyte supresie medzi tabletami a roztokmi sa zachoval až do 96. týždňa pri dávke podávanej jedenkrát denne.

**Percento osôb randomizovaných na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW, ktoré mali hladinu HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: analýza podskupín podľa liekovej formy**

	Dvakrát denne Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: n/N (%)	Jedenkrát denne Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: n/N (%)
0. týždeň (po 36-týždňovej liečbe)		
Režim s akýmkoľvek roztokom v ktoromkoľvek čase	14/26 (54)	15/30 (50)
Režim založený iba na tabletách počas celej doby liečby	236/305 (77)	222/305 (73)
96. týždeň		
Režim s akýmkoľvek roztokom v ktoromkoľvek čase	13/26 (50)	17/30 (57)
Režim založený iba na tabletách počas celej doby liečby	221/300 (74)	213/301 (71)

Analýzy genotypovej rezistencie sa vykonali na vzorkách s hladinou HIV-1 RNA v plazme > 1 000 kópií/ml. Viac prípadov rezistencie sa zistilo u pacientov, ktorí predtým užívali roztok lamivudínu, v kombinácii s inými antiretrovirotikami vo forme roztokov, v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali podobné dávky lamivudínu vo forme tabliet. Toto zistenie je v zhode s nižším výskytom vírusovej supresie pozorovanej u týchto pacientov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Lamivudín sa vstrebáva z tráviaceho traktu veľmi dobre a biologická dostupnosť perorálneho lamivudínu u dospelých je normálne 80 až 85%. Po perorálnom podaní je priemerný čas ( $t_{max}$ ) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií ( $C_{max}$ ) asi jedna hodina. Na základe údajov odvodených zo štúdie u zdravých dobrovoľníkov je pri terapeutickej dávke 150 mg dvakrát denne priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  lamivudínu v ustálenom stave v plazme 1,2 µg/ml (24%) a 0,09 µg/ml (27%). Priemerné (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín je približne 4,7 µg.h/ml (18%). Pri terapeutickej dávke 300 mg jedenkrát denne je priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  v ustálenom stave 2,0 µg/ml (26%) a 0,04 µg/ml (34%) a priemerné (CV) AUC<sub>24</sub> je 8,9 µg.h/ml (21%).

150 mg tableta je bioekvivalentná a dávkovo proporčná 300 mg tablete pokiaľ ide o  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{\max}$  a  $t_{\max}$ . Podávanie Epiviru vo forme tabliet je bioekvivalentné podávaniu Epiviru vo forme perorálneho roztoku pokiaľ ide o  $AUC_{\infty}$  a  $C_{\max}$  u dospelých. Medzi dospelými a pediatrickými pacientmi sa pozorovali rozdiely v absorpcii (pozri Osobitné skupiny pacientov).

Súbežné podávanie lamivudínu s potravou má za následok predĺženie  $t_{\max}$  a nižšiu  $C_{\max}$  (znížená o 47%). Množstvo (na základe AUC) vstrebaného lamivudínu však nie je ovplyvnené.

Podanie rozdrvených tabliet s malým množstvom polotuhého jedla alebo tekutiny zrejme neovplyvní farmaceutickú kvalitu, a preto pravdepodobne nezmení klinický účinok. Toto konštatovanie vychádza z fyzikálno-chemických a farmakokinetických údajov za predpokladu, že pacient rozdrví a prenesie 100 % tablety a ihneď ju požije.

Súbežné podávanie zidovudínu má za následok 13%-ný nárast expozície zidovudínu a 28%-ný vzostup vrcholových plazmatických koncentrácií. Nepovažuje sa to za významné z hľadiska bezpečnosti pacienta, a preto nie je potrebné ani upravenie dávkovania.

### Distribúcia

Podľa intravenózných štúdií je priemerný distribučný objem 1,3 l/kg. Pozorovaný polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg, s prevahou obličkového klírnsu (> 70%) prostredníctvom organického kationového transportného systému.

Lamivudín má v rozsahu terapeutických dávok lineárnu farmakokinetiku a prejavuje len obmedzenú väzbu na hlavný plazmatický proteín albumín (< 16% - 36% na sérový albumín v štúdiách *in vitro*).

Obmedzené údaje ukazujú na penetráciu lamivudínu do centrálného nervového systému a dosahovanie mozgovomiechového moku (CSF). Priemerný pomer CSF/sérová koncentrácia lamivudínu 2-4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 0,12. Presný rozsah penetrácie alebo vzťahu s klinickou účinnosťou je neznámy.

### Biotransformácia

Aktívna látka, intracelulárny lamivudín trifosfát, má v porovnaní s plazmatickým polčasom lamivudínu (5 až 7 hodín) predĺžený terminálny polčas v bunke (16 až 19 hodín). Na 60 zdravých dospelých dobrovoľníkoch sa dokázalo, že Epivir 300 mg podávaný jedenkrát denne v ustálenom stave je farmakokineticky ekvivalentný s Epivírom 150 mg podávaným dvakrát denne z hľadiska  $AUC_{24}$  a  $C_{\max}$  intracelulárneho trifosfátu.

Lamivudín sa odstraňuje prevažne nezmenený vylučovaním obličkami. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu s inými liekmi je nízka vzhľadom na malý rozsah pečeneového metabolizmu (5-10%) a nízku väzbu na plazmatické bielkoviny.

### Eliminácia

Štúdie na pacientoch s poruchou funkcie obličiek ukázali, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená obličkovou dysfunkciou. Odporúčaná dávkovacia schéma u pacientov s klírensom kreatinínu pod 50 ml/min je uvedená v časti o dávkovaní (pozri časť 4.2).

Interakcia s trimetoprimom, súčasťou kotrimoxazolu, zapríčiňuje 40%-ný vzostup expozície lamivudínu pri terapeutických dávkach. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nevyžaduje si to úpravu dávkovania (pozri časti 4.5 a 4.2). Podávanie kotrimoxazolu s lamivudínom pacientom s poruchou funkcie obličiek sa má starostlivo zhodnotiť.

## Osobitné skupiny pacientov

*Deti:* U pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov bola absolútna biologická dostupnosť lamivudínu (približne 58 - 66 %) znížená. U detí sa pri podávaní tabliet, ktoré sa podávali súbežne s ďalšími antiretrovirotikami vo forme tabliet, dosiahli vyššie hodnoty  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$  lamivudínu v plazme ako pri podávaní perorálneho roztoku, ktorý sa podával súbežne s ďalšími antiretrovirotikami vo forme perorálnych roztokov. U detí, ktoré užívajú perorálny roztok lamivudínu podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje plazmatická expozícia lamivudínu v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých. U detí, ktoré užívajú perorálne tablety lamivudínu podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje vyššia plazmatická expozícia lamivudínu ako u detí, ktoré užívajú perorálny roztok, pretože pri tabletovej liekovej forme sa podávajú vyššie dávky prepočítané na mg/kg a tabletová lieková forma má vyššiu biologickú dostupnosť (pozri časť 4.2). Pediatrické farmakokinetické štúdie s liekom vo forme perorálneho roztoku aj vo forme tabliet preukázali, že pri dávke podávanej jedenkrát denne sa dosahuje rovnaká hodnota  $AUC_{0-24}$  ako pri dávke podávanej dvakrát denne, keď sa podáva rovnaká celková denná dávka.

O pacientoch mladších ako tri mesiace je len málo farmakokinetických údajov. U novorodencov vo veku jeden týždeň bol perorálny klírens lamivudínu nižší v porovnaní s pediatrickými pacientmi, zrejme dôsledkom nezrelých obličkových funkcií a variabilnej absorpcie. Na dosiahnutie podobnej expozície u dospelých a u detí je preto vhodná dávka pre novorodencov 4 mg/kg/deň. Na základe odhadov glomerulárnej filtrácie sa predpokladá, že na dosiahnutie podobnej expozície u dospelých a detí je vhodná dávka pre deti vo veku 6 týždňov a staršie 8 mg/kg/deň.

Farmakokinetické údaje boli odvodené z 3 farmakokinetických štúdií (PENTA 13, PENTA 15 a farmakokinetická (FK) podštúdia štúdie ARROW), do ktorých boli zaradené deti mladšie ako 12 rokov. Údaje sú zobrazené v tabuľke uvedenej nižšie:

### **Zhrnutie hodnôt $AUC_{(0-24)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) lamivudínu v plazme v rovnovážnom stave a štatistické porovnania perorálneho podávania jedenkrát denne a dvakrát denne naprieč štúdiami**

Štúdia	Veková skupina	Lamivudín 8 mg/kg dávka podávaná jedenkrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Lamivudín 4 mg/kg dávka podávaná dvakrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Porovnanie jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky Pomer geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov (GLS) (90 % IS)
FK podštúdia štúdie ARROW 1. časť	3 až 12 rokov (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 až 12 rokov (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 až 36 mesiacov (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

V štúdiu PENTA 15 bol geometrický priemer hodnoty  $AUC_{(0-24)}$  (95 % IS) lamivudínu v plazme u štyroch osôb mladších ako 12 mesiacov, ktoré prešli zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne (pozri časť 5.1), 10,31 (6,26; 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej jedenkrát denne a 9,24 (4,66; 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej dvakrát denne.

*Gravidita:* Farmakokinetika lamivudínu po perorálnom podaní je vo vysokom štádiu gravidity podobná ako u negravidných žien.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách toxicity na zvieratách nebolo podanie vysokých dávok lamivudínu spojené so žiadnymi závažnými prejavmi orgánovej toxicity. Pri najvyššom dávkovaní boli pozorované menšie vplyvy na ukazovatele pečenej a obličkových funkcií, a tiež občasné zníženie hmotnosti pečene. Medzi klinicky relevantné účinky možno zaradiť pokles počtu červených krviniek a neutropéniu.

V bakteriálnych testoch nebol lamivudín mutagénny, avšak podobne ako mnohé nukleozidové analógy preukázal aktivitu v cytogenetickej analýze *in vitro* a v analýze myšieho lymfómu. Lamivudín nebol genotoxický *in vivo* ani pri dávkach, pri ktorých bola plazmatická koncentrácia 40-50-krát vyššia než počiatočné klinické plazmatické hladiny. Nakoľko nie je možné potvrdiť *in vitro* mutagénnu aktivitu lamivudínu v testoch *in vivo*, došlo sa k záveru, že lamivudín by nemal predstavovať genotoxické riziko pre liečených pacientov.

Štúdia transplacentárnej genotoxicity vykonaná u opíc porovnávala samostatne podávaný zidovudín s kombináciou zidovudínu a lamivudínu pri expozíciách ekvivalentných tým, ktoré sa používajú u človeka. Štúdia potvrdila, že u plodov, ktoré boli *in utero* vystavené kombinácii bola vyššia miera inkorporácie nukleozidových analógov do DNA do viacerých orgánov plodu a poskytla dôkazy o väčšom skracovaní telomér ako u plodov, ktoré boli vystavené samostatnému zidovudínu. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Výsledky dlhodobých štúdií karcinogenity na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál relevantný pre ľudí.

Štúdia fertility vykonaná na potkanoch ukázala, že lamivudín nemá žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Epivir 150 mg filmom obalené tablety

*Jadro tablety:*

Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Sodná soľ karboxymetylškrobu  
Magnéziumstearát

*Filmová vrstva tablety:*

Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Polysorbát 80

#### Epivir 300 mg filmom obalené tablety

*Jadro tablety:*

Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Sodná soľ karboxymetylškrobu  
Magnéziumstearát

*Filmová vrstva tablety:*  
Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Makrogol, Polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

### Epivir 150 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše: 5 rokov

PVC/hliníková fólia - blistre: 2 roky

### Epivir 300 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše: 3 roky

PVC/hliníková fólia - blistre: 2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Epivir 150 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s bezpečnostným uzáverom chrániacim proti otvoreniu deťmi alebo blistre PVC/hliníková fólia, z ktorých každý obsahuje 60 tabliet.

### Epivir 300 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s bezpečnostným uzáverom chrániacim proti otvoreniu deťmi alebo blistre PVC/hliníková fólia, z ktorých každý obsahuje 30 tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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



## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Epivir 150 mg filmom obalené tablety

EU/1/96/015/001 (Fľaša)  
EU/1/96/015/004 (Blister)

### Epivir 300 mg filmom obalené tablety

EU/1/96/015/003 (Fľaša)  
EU/1/96/015/005 (Blister)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

### Epivir 150 mg filmom obalené tablety

Dátum prvej registrácie: 8. augusta 1996  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2006

### Epivir 300 mg filmom obalené tablety

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 2001  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Epivir 10 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 10 mg lamivudínu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 15 ml dávka obsahuje 3 g sacharózy (20 % m/V)

Metylparabén

Propylparabén

Každá 15 ml dávka obsahuje 300 mg propylénglykolu.

Každá 15 ml dávka obsahuje 44,1 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry, bezfarebný až slabo žltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Epivir je indikovaný ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby dospelých a detí infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má zveriť lekárovi so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Epivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Epivir je dostupný aj vo forme tabliet pre pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 14 kg (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí prechádzajú z užívania lamivudínu vo forme tabliet na lamivudín vo forme perorálneho roztoku, sa majú riadiť odporúčaniami na dávkovanie, ktoré sú špecifické pre túto liekovú formu (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí tablety nedokážu prehltnúť, môžu tiež tabletu(y) rozdrviť a pridať do malého množstva polotuhého jedla alebo tekutiny, ktoré sa má celé ihneď skonzumovať (pozri časť 5.2).

### Dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):

Odporúčaná dávka Epiviru je 300 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg (15 ml) dvakrát denne, alebo ako 300 mg (30 ml) jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Deti (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg):

*Deti vo veku od jedného roka:* Odporúčaná dávka je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denne alebo 1 ml/kg (10 mg/kg) jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Deti vo veku od troch mesiacov do jedného roka:* Odporúčaná dávka je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denne. Ak schéma s dávkou podávanou dvakrát denne nie je realizovateľná, môže sa zväziť schéma s dávkou podávanou jedenkrát denne (10 mg/kg/deň). Je potrebné vziať do úvahy, že množstvo údajov o schéme s dávkou podávanou jedenkrát denne je v tejto populácii veľmi obmedzené (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

*Deti mladšie ako tri mesiace:* Obmedzené množstvo informácií nepostačuje na určenie špecifických dávkovacích odporúčaní (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí prechádzajú zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť dávku odporúčanú jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne 12 hodín po poslednej dávke podávanej dvakrát denne a potom pokračovať v užívaní odporúčanej dávky jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne každých 24 hodín. Pri zmene späť na schému s dávkou podávanou dvakrát denne majú pacienti užiť dávku odporúčanú dvakrát denne približne 24 hodín po poslednej dávke podávanej jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov:

*Staršie osoby:* K dispozícii nie sú žiadne špecifické údaje, avšak v tejto vekovej skupine sa odporúča osobitná obozretnosť z dôvodu vekom podmienených zmien, akými sú pokles funkcie obličiek a zmena hematologických parametrov.

*Porucha funkcie obličiek:* Koncentrácie lamivudínu stúpajú u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek z dôvodu poklesu klirensu. Z tohto dôvodu sa má dávka upraviť (pozri tabuľky).

*Odporúčané dávkovanie – dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):*

<b>Klírens kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Prvá dávka</b>	<b>Udržiavacia dávka</b>
≥ 50	300 mg (30 ml) alebo 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) jedenkrát denne alebo 150 mg (15 ml) dvakrát denne
30 až < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) jedenkrát denne
15 až < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) jedenkrát denne
5 až < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) jedenkrát denne
< 5	50 mg (5ml)	25 mg (2,5 ml) jedenkrát denne

Údaje o používaní lamivudínu u detí s poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné. Na základe predpokladu, že klírens kreatinínu a klírens lamivudínu sú v podobnom vzťahu u detí aj u dospelých, sa odporúča znížiť dávku u detí s poruchou funkcie obličiek podľa ich klirensu kreatinínu v rovnakom pomere ako u dospelých. Perorálny roztok Epivir 10 mg/ml môže byť najvhodnejšou liekovou formou na dosiahnutie odporúčanej dávky u detí s poruchou funkcie obličiek vo veku aspoň 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Odporúčané dávkovanie – deti vo veku aspoň 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Prvá dávka	Udržiavacia dávka
≥ 50	10 mg/kg alebo 5 mg/kg	10 mg/kg jedenkrát denne alebo 5 mg/kg dvakrát denne
30 až < 50	5 mg/kg	5 mg/kg jedenkrát denne
15 až < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg jedenkrát denne
5 až < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg jedenkrát denne
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg jedenkrát denne

*Porucha funkcie pečene:* Údaje získané od pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená pečňovou dysfunkciou. Na základe týchto údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ však nie je sprevádzaná poruchou funkcie obličiek.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Epivir sa neodporúča používať ako monoterapiu.

*Porucha funkcie obličiek:* U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek stúpa z dôvodu poklesu klírensu terminálny plazmatický polčas lamivudínu, preto sa má dávka upraviť (pozri časť 4.2).

*Trojité nukleozidová terapia:* Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa lamivudín kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom a abakavirom ako aj s tenofovir disoproxil fumarátom a didanozínom v režime jedenkrát denne.

*Oportúnne infekcie:* U pacientov liečených Epivirom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej objavovať oportúnne infekcie a ďalšie komplikácie infekcie HIV, preto ich má pozorne sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov so sprievodnými ochoreniami HIV.

*Pankreatitída:* Prípady pankreatitídy sa objavili zriedkavo. Nie je však jasné, či tieto prípady boli zapríčinené antiretrovírusovou liečbou alebo základným HIV ochorením. Pri objavení sa klinických znakov, príznakov alebo laboratórnych odchýlok svedčiacich o pankreatitíde sa musí liečba Epivirom okamžite ukončiť.

*Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii in utero:* Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

*Telesná hmotnosť a metabolické parametre:* Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

*Syndróm imunitnej reaktívacie:* U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

*Ochorenie pečene:* Ak sa lamivudín používa súbežne na liečbu HIV a HBV, ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe infekcie hepatitídou B sú dostupné v SPC Zeffixu.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovirusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súbežnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ak je u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B liečba Epivírom prerušená, odporúča sa periodické monitorovanie testov funkcie pečene a markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy (pozri SPC Zeffixu).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovirusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

*Pomocné látky:* Diabetickým pacientom sa má oznámiť, že každá dávka (150 mg = 15 ml) obsahuje 3 g sacharózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo nedostatočnosťou sacharázy-izomaltázy tento liek nesmú užívať.

Epivir obsahuje metylparaben a propylparaben. Tieto môžu spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

*Pediatrická populácia:* V štúdií vykonanej u pediatrických pacientov (pozri časť 5.1 štúdia ARROW) bol hlásený nižší výskyt virologickej supresie a častejšia vírusová rezistencia u detí, ktoré užívali perorálny roztok Epiviru v porovnaní s tými, ktoré užívali Epivir vo forme tabliet.

U detí sa má vždy, keď je to možné, prednostne používať režim založený iba na tabletách. Perorálny roztok Epiviru podávaný súbežne s liekmi obsahujúcimi sorbitol sa má použiť len v prípade, keď nie je možné používať režim založený iba na tabletách a keď prínosy liečby prevažujú nad možnými rizikami, zahŕňajúcimi nižšiu virologickú supresiu. Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď sa Epivir používa s dlhodobo podávanými liekmi obsahujúcimi sorbitol [napr. perorálny roztok Ziagenu]. Hoci sa to neskúmalo, rovnaký účinok možno predpokladať pri iných osmoticky pôsobiacich polyalkoholoch alebo monosacharidových alkoholoch (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol (pozri časť 4.5)).

*Osteonekróza:* Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

*Liekové interakcie:* Epivir sa nesmie užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín (pozri časť 4.5).

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pravdepodobnosť metabolických interakcií je nízka najmä z dôvodu obmedzeného metabolizmu, väzby na plazmatické bielkoviny a takmer úplného vylučovania obličkami.

Podávanie kombinácie trimetoprimu/sulfametoxazolu 160 mg/800 mg má za následok 40%-ný vzostup expozície lamivudínu z dôvodu prítomnosti trimetoprimu; sulfametoxazol je bez interakcie. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania lamivudínu (pozri časť 4.2). Lamivudín nemá žiadny účinok na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu. V prípade oprávnenosti súbežného podávania majú byť pacienti klinicky sledovaní. Súbežné podávanie lamivudínu s vysokými dávkami kotrimoxazolu pri liečbe pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a toxoplazmózy nie je vhodné.

Má sa brať do úvahy aj možnosť interakcií s ďalšími liekmi, ktoré sa podávajú súbežne, obzvlášť v prípadoch, keď hlavným spôsobom vylučovania je aktívna sekrécia obličkami prostredníctvom organického kationového transportného systému, napr. v prípade trimetoprimu. Iné lieky (napr. ranitidín, cimetidín) sa týmto mechanizmom vylučujú len čiastočne a nedokázala sa žiadna interakcia s lamivudínom. Nukleozidové analógy (napr. didanozín) sa nevylučujú týmto mechanizmom ako zidovudín a interakcia s lamivudínom je veľmi nepravdepodobná.

Mierny nárast  $C_{max}$  (28%) bol pozorovaný pri súbežnom podávaní zidovudínu s lamivudínom, aj keď celková expozícia (AUC) sa významne nezmenila. Zidovudín nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku lamivudínu (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na podobnosť sa Epivir nemá podávať súbežne s inými analógmi cytidínu, akým je emtricitabín. Okrem toho sa Epivir nemá užívať s inými liekmi obsahujúcimi lamivudín (pozri časť 4.4).

Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom. Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).

Metabolizmus lamivudínu nezahŕňa CYP3A, takže interakcie s liekmi metabolizovanými týmto systémom (napr. PIs) sú nepravdepodobné.

Súbežné podanie roztoku sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) s jednorazovou 300 mg dávkou perorálneho roztoku lamivudínu viedlo u dospelých k dávkovo závislému poklesu expozície ( $AUC_{\infty}$ ) lamivudínu o 14 %, 32 %, a 36 % a  $C_{max}$  lamivudínu o 28 %, 52 % a 55 %. Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Epiviru s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Štúdie s lamivudínom vykonané na zvieratách preukázali zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov, ale nie u potkanov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu lamivudínu placentou.

Údaje získané u gravidných žien týkajúce sa viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatólnu toxicitu. Epivir sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje. Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

U pacientok súbežne infikovaných hepatitídou, ktoré sú liečené lamivudínom a následne otehotnejú, sa má vziať do úvahy možnosť rekurencie hepatitídy po prerušení liečby lamivudínom.

*Mitochondriálna dysfunkcia:* V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu úroveň mitochondriálneho poškodenia. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Po perorálnom podaní sa lamivudín vylučoval do materského mlieka v podobných koncentráciách ako v sére. Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti lamivudínu, keď sa podáva deťom mladším ako tri mesiace. Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedoždili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že lamivudín nemá žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby ochorenia HIV Epi virom boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za prinajmenej možno súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa telového systému, orgánových tried a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

*Menej časté:* Neutropénia a anémia (obe niekedy ťažké), trombocytopenia

*Veľmi zriedkavé:* Aplázia len buniek červenej krvnej zložky

Poruchy metabolizmu a výživy

*Veľmi zriedkavé:* Laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

*Časté:* Bolesť hlavy, nespavosť

*Veľmi zriedkavé:* Periférna neuropatia (alebo parestézia)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Časté:* Kašeľ, nosové príznaky

Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Časté:* Nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo kŕče, hnačka

*Zriedkavé:* Pankreatitída, vzostup sérovej amylázy

Poruchy pečene a žlčových ciest

*Menej časté:* Prechodný vzostup pečeňových enzýmov (AST, ALT).

*Zriedkavé:* Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Časté:* Vyrážky, vypadávanie vlasov

*Zriedkavé:* Angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Časté:* Artralgia, poruchy svalov

*Zriedkavé:* Rabdomyolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Časté:* Únava, malátnosť, horúčka

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).



Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 HIV-infikovaných pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, z ktorých 669 pacientov užívalo abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa nezistili žiadne ďalšie problémy súvisiace s bezpečnosťou v porovnaní s dospelými.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Podanie veľmi vysokých dávok lamivudínu nevyvolalo v štúdiách akútnej toxicity na zvieratách žiadnu orgánovú toxicitu. O následkoch akútneho predávkovania u ľudí je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií. Nevyskytli sa žiadne úmrtia, pacienti sa uzdravili. Neboli pozorované žiadne špecifické znaky alebo príznaky takéhoto predávkovania.

Ak sa vyskytne predávkovanie, pacient sa má monitorovať a je potrebné poskytnúť mu potrebnú štandardnú podpornú liečbu. Nakoľko lamivudín je dialyzovateľný, môže sa v liečbe predávkovania využiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa to priamo neskúmalo.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový analóg, ATC kód: J05AF05.

### Mechanizmus účinku

Lamivudín je nukleozidový analóg, ktorý je účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) a vírusu hepatitídy B (HBV). Lamivudín je intracelulárne metabolizovaný na aktívnu látku, lamivudín 5'-trifosfát. Hlavným mechanizmom účinku je pôsobenie ako terminátor reťazca pri reverznej transkripcii vírusu. Trifosfát má selektívnu inhibičnú aktivitu voči replikácii HIV-1 a HIV-2 *in vitro*. Je tiež aktívny proti klinickým izolátom HIV, ktoré sú rezistentné na zidovudín. V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovírotikách (testované látky: abakavir, didanozín, nevirapín a zidovudín).

### Rezistencia

HIV-1 rezistencia na lamivudín zahŕňa vývoj zmeny aminokyseliny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej reverznej transkriptázy (RT). Táto zmena vzniká *in vitro* a aj u pacientov infikovaných vírusom HIV liečeným antiretrovírusovou terapiou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V prejavujú značne redukovanú citlivosť na lamivudín a ukazujú zmenšenú vírusovú replikačnú schopnosť *in vitro*. *In vitro* štúdie naznačujú, že vírusové izoláty rezistentné na zidovudín sa môžu stať citlivými na zidovudín, ak súčasne získajú rezistenciu na lamivudín. Klinická relevancia týchto zistení však naďalej zostáva nie dostatočne definovaná.

Údaje *in vitro* poukazujú na to, že pokračovanie v antiretrovírusovej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne kvôli narušenej replikačnej schopnosti vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený. Dostupné klinické údaje sú v skutočnosti veľmi obmedzené a v praxi vylučujú vyvodenie akéhokoľvek spoľahlivého záveru. V každom prípade sa má pred udržiavacou liečbou lamivudínom vždy uprednostniť nasadenie citlivých NRTIs. O udržiavacej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku mutácie M184V sa má preto uvažovať len v prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne iné účinné NRTIs.

Skrížená rezistencia vyvolaná M184V RT je obmedzená v rámci antiretrovírusových látok z triedy nukleozidových inhibitorov. Zidovudín a stavudín si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín. Abakavir si uchováva svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín, ktorý prechováva len mutáciu M184V. Mutant M184V RT ukazuje < 4-násobné zníženie v citlivosti na didanozín; klinický význam týchto zistení nie je známy. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je štandardizované a výsledky sa môžu líšiť v závislosti od metodologických faktorov.

Lamivudín preukazuje nízku cytotoxicitu na periférne krvné lymfocyty, na stanovené lymfocytové a monocyto-makrofágové bunkové línie a na množstvo progenitorových buniek kostnej drene *in vitro*.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúškach lamivudín v kombinácii so zidovudínom znižuje množstvo vírusovej záťaže HIV-1 a zvyšuje počet CD4 buniek. Záverečné klinické údaje ukázali, že lamivudín v kombinácii so zidovudínom má za následok významný pokles rizika progresie ochorenia a mortality.

Klinické štúdie dokázali, že kombinácia lamivudín a zidovudín oddiaľuje objavenie sa izolátov rezistentných na zidovudín u jedincov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby.

Lamivudín bol značne používaný ako komponent antiretrovírusovej kombinovanej terapie inými antiretrovírusovými látkami tej istej triedy (NRTIs) alebo odlišných tried (PIs, nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy).

Dôkazy z klinických skúšaní získané u pediatrických pacientov, ktorí užívali lamivudín s ďalšími antiretrovírotikami (abakavir, nevirapín/efavirenz alebo zidovudín), ukázali, že profil rezistencie pozorovaný u pediatrických pacientov je podobný profilu rezistencie pozorovanému u dospelých, a to z hľadiska zistených genotypových substitúcií a ich relatívnej frekvencie.

V klinických skúškaniach sa vírusová rezistencia rozvinula častejšie u detí, ktoré užívali perorálny roztok lamivudínu súběžne s ďalšími antiretrovírotikami vo forme perorálnych roztokov, ako u detí, ktoré užívali tablety (pozri opis klinických skúseností v pediatrickej populácii (štúdia ARROW) a časť 5.2).

Viacieková antiretrovírusová terapia obsahujúca lamivudín sa ukázala byť účinnou u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby ako aj u pacientov, u ktorých boli prítomné vírusy obsahujúce mutácie M184V.

Vzťah medzi citlivosťou HIV na lamivudín *in vitro* a klinickou odpoveďou na terapiu obsahujúcu lamivudín sa stále skúma.

Lamivudín v dávke 100 mg jedenkrát denne bol taktiež účinný v liečbe dospelých pacientov s chronickou infekciou HBV (podrobnosti klinických štúdií pozri preskripčné informácie pre Zeffix). V liečbe infekcie HIV sa však ako účinná ukázala len denná dávka 300 mg lamivudínu (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami).

Lamivudín nebol špecificky skúmaný u pacientov s HIV súběžne infikovaných HBV.

*Dávkovanie jedenkrát denne (300 mg jedenkrát denne):* Klinická štúdia nedokázala žiadny rozdiel medzi dávkovacími schémami Epiviru podávaného jedenkrát denne a Epiviru podávaného dvakrát denne. Tieto výsledky boli získané u populácie bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, ktorá pozostávala najmä z asymptomatických pacientov infikovaných HIV (CDC štádium A).

*Pediatrická populácia:* v rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo randomizované porovnanie schémy zahŕňajúcej jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru a lamivudínu. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčaní na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň 96 týždňov. Treba poznamenať, že z tejto štúdie neboli k dispozícii klinické údaje týkajúce sa detí mladších ako jeden rok. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke uvedenej nižšie:

**Virologická odpoveď na základe hladiny HIV-1 RNA v plazme nižšej ako 80 kópií/ml v 48. týždni a 96. týždni pri randomizácii na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW (observačná analýza)**

	<b>Dvakrát denne N (%)</b>	<b>Jedenkrát denne N (%)</b>
<b>0. týždeň (po ≥ 36-týždňovej liečbe)</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-4,8 % (95 % IS -11,5 % až +1,9 %), p=0,16	
<b>48. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-1,6 % (95 % IS -8,4 % až +5,2 %), p=0,65	
<b>96. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-2,3 % (95 % IS -9,3 % až +4,7 %), p=0,52	

Vo farmakokinetickej štúdiu (PENTA 15) prešli štyri osoby mladšie ako 12 mesiacov, u ktorých sa dosiahlo potlačenie replikácie vírusu, zo schémy s dávkou perorálneho roztoku abakaviru plus lamivudínu podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne. V 48. týždni mali tri osoby nedetegovateľnú vírusovú záťaž a jedna osoba mala hladinu HIV-RNA v plazme 900 kópií/ml. U týchto osôb sa nezistili žiadne obavy súvisiace s bezpečnosťou.

Preukázalo sa, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru + lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie < 80 kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt (< 200 kópií/ml, < 400 kópií/ml, < 1 000 kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Pri overovaní výsledkov analýz podskupín z hľadiska heterogenosti jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky sa nepreukázal významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závery podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

V čase randomizácie na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku (0. týždeň) sa u pacientov, ktorí predtým užívali lieky vo forme tabliet, zaznamenal vyšší výskyt supresie vírusovej záťaže ako u pacientov, ktorí predtým užívali akékoľvek lieky vo forme roztokov v ktoromkoľvek čase. Tieto rozdiely sa pozorovali v každej odlišnej vekovej skupine zaradenej do štúdie. Tento rozdiel vo výskyte supresie medzi tabletami a roztokmi sa zachoval až do 96. týždňa pri dávke podávanej jedenkrát denne.

**Percento osôb randomizovaných na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW, ktoré mali hladinu HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: analýza podskupín podľa liekovej formy**

	Dvakrát denne Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: n/N (%)	Jedenkrát denne Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml: n/N (%)
0. týždeň (po 36-týždňovej liečbe)		
Režim s akýmkoľvek roztokom v ktoromkoľvek čase	14/26 (54)	15/30 (50)
Režim založený iba na tabletách počas celej doby liečby	236/305 (77)	222/305 (73)
96. týždeň		
Režim s akýmkoľvek roztokom v ktoromkoľvek čase	13/26 (50)	17/30 (57)
Režim založený iba na tabletách počas celej doby liečby	221/300 (74)	213/301 (71)

Analýzy genotypovej rezistencie sa vykonali na vzorkách s hladinou HIV-1 RNA v plazme > 1 000 kópií/ml. Viac prípadov rezistencie sa zistilo u pacientov, ktorí predtým užívali roztok lamivudínu, v kombinácii s inými antiretrovirotikami vo forme roztokov, v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali podobné dávky lamivudínu vo forme tabliet. Toto zistenie je v zhode s nižším výskytom vírusovej supresie pozorovanej u týchto pacientov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Lamivudín sa vstrebáva z tráviaceho traktu veľmi dobre a biologická dostupnosť perorálneho lamivudínu u dospelých je normálne 80 až 85%. Po perorálnom podaní je priemerný čas ( $t_{max}$ ) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií ( $C_{max}$ ) asi jedna hodina. Na základe údajov odvodených zo štúdie u zdravých dobrovoľníkov je pri terapeutickej dávke 150 mg dvakrát denne priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  lamivudínu v ustálenom stave v plazme 1,2 µg/ml (24%) a 0,09 µg/ml (27%). Priemerné (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín je približne 4,7 µg.h/ml (18%). Pri terapeutickej dávke 300 mg jedenkrát denne je priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  v ustálenom stave 2,0 µg/ml (26%) a 0,04 µg/ml (34%) a priemerné (CV) AUC<sub>24</sub> je 8,9 µg.h/ml (21%).

Súbežné podávanie lamivudínu s potravou má za následok predĺženie  $t_{max}$  a nižšiu  $C_{max}$  (znížená o 47%). Množstvo (na základe AUC) vstrebaného lamivudínu však nie je ovplyvnené.

Podanie rozdrvených tabliet s malým množstvom polotuhého jedla alebo tekutiny zrejme neovplyvní farmaceutickú kvalitu, a preto pravdepodobne nezmení klinický účinok. Toto konštatovanie vychádza z fyzikálno-chemických a farmakokinetických údajov za predpokladu, že pacient rozdrví a prenesie 100 % tablety a ihneď ju požije.

Súbežné podávanie zidovudínu má za následok 13%-ný nárast expozície zidovudínu a 28%-ný vzostup vrcholových plazmatických koncentrácií. Nepovažuje sa to za významné z hľadiska bezpečnosti pacienta, a preto nie je potrebné ani upravenie dávkovania.

### Distribúcia

Podľa intravenózných štúdií je priemerný distribučný objem 1,3 l/kg. Pozorovaný polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg, s prevahou obličkového klírnsu (> 70%) prostredníctvom organického kationového transportného systému.

Lamivudín má v rozsahu terapeutických dávok lineárnu farmakokinetiku a prejavuje len obmedzenú väzbu na hlavný plazmatický proteín albumín (< 16% - 36% na sérový albumín v štúdiách *in vitro*).

Obmedzené údaje ukazujú na penetráciu lamivudínu do centrálného nervového systému a dosahovanie mozgovomiechového moku (CSF). Priemerný pomer CSF/sérová koncentrácia lamivudínu 2-4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 0,12. Presný rozsah penetrácie alebo vzťahu s klinickou účinnosťou je neznámy.

### Biotransformácia

Aktívna látka, intracelulárny lamivudín trifosfát, má v porovnaní s plazmatickým polčasom lamivudínu (5 až 7 hodín) predĺžený terminálny polčas v bunke (16 až 19 hodín). Na 60 zdravých dospelých dobrovoľníkoch sa dokázalo, že EpiVir 300 mg podávaný jedenkrát denne v ustálenom stave je farmakokineticky ekvivalentný s EpiViom 150 mg podávaným dvakrát denne z hľadiska  $AUC_{24}$  a  $C_{max}$  intracelulárneho trifosfátu.

Lamivudín sa odstraňuje prevažne nezmenený vylučovaním obličkami. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu s inými liekmi je nízka vzhľadom na malý rozsah pečeneového metabolizmu (5-10%) a nízku väzbu na plazmatické bielkoviny.

### Eliminácia

Štúdie na pacientoch s poruchou funkcie obličiek ukázali, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená obličkovou dysfunkciou. Odporúčaná dávkovacia schéma u pacientov s klírensom kreatinínu pod 50 ml/min je uvedená v časti o dávkovaní (pozri časť 4.2).

Interakcia s trimetoprimom, súčasťou kotrimoxazolu, zapríčiňuje 40%-ný vzostup expozície lamivudínu pri terapeutických dávkach. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nevyžaduje si to úpravu dávkovania (pozri časti 4.5 a 4.2). Podávanie kotrimoxazolu s lamivudínom pacientom s poruchou funkcie obličiek sa má starostlivo zhodnotiť.

## Osobitné skupiny pacientov

*Deti:* U pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov bola absolútna biologická dostupnosť lamivudínu (približne 58 - 66 %) znížená. U detí sa pri podávaní tabliet, ktoré sa podávali súbežne s ďalšími antiretrovirotikami vo forme tabliet, dosiahli vyššie hodnoty  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$  lamivudínu v plazme ako pri podávaní perorálneho roztoku, ktorý sa podával súbežne s ďalšími antiretrovirotikami vo forme perorálnych roztokov. U detí, ktoré užívajú perorálny roztok lamivudínu podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje plazmatická expozícia lamivudínu v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých. U detí, ktoré užívajú perorálne tablety lamivudínu podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje vyššia plazmatická expozícia lamivudínu ako u detí, ktoré užívajú perorálny roztok, pretože pri tabletovej liekovej forme sa podávajú vyššie dávky prepočítané na mg/kg a tabletová lieková forma má vyššiu biologickú dostupnosť (pozri časť 4.2). Pediatrické farmakokinetické štúdie s liekom vo forme perorálneho roztoku aj vo forme tabliet preukázali, že pri dávke podávanej jedenkrát denne sa dosahuje rovnaká hodnota  $AUC_{0-24}$  ako pri dávke podávanej dvakrát denne, keď sa podáva rovnaká celková denná dávka.

O pacientoch mladších ako tri mesiace je len málo farmakokinetických údajov. U novorodencov vo veku jeden týždeň bol perorálny klírens lamivudínu nižší v porovnaní s pediatrickými pacientmi, zrejme dôsledkom nezrelých obličkových funkcií a variabilnej absorpcie. Na dosiahnutie podobnej expozície u dospelých a u detí je preto vhodná dávka pre novorodencov 4 mg/kg/deň. Na základe odhadov glomerulárnej filtrácie sa predpokladá, že na dosiahnutie podobnej expozície u dospelých a detí je vhodná dávka pre deti vo veku 6 týždňov a staršie 8 mg/kg/deň.

Farmakokinetické údaje boli odvodené z 3 farmakokinetických štúdií (PENTA 13, PENTA 15 a farmakokinetická (FK) podštúdia štúdie ARROW), do ktorých boli zaradené deti mladšie ako 12 rokov. Údaje sú zobrazené v tabuľke uvedenej nižšie:

### **Zhrnutie hodnôt $AUC_{(0-24)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) lamivudínu v plazme v rovnovážnom stave a štatistické porovnania perorálneho podávania jedenkrát denne a dvakrát denne naprieč štúdiami**

Štúdia	Veková skupina	Lamivudín 8 mg/kg dávka podávaná jedenkrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Lamivudín 4 mg/kg dávka podávaná dvakrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Porovnanie jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky Pomer geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov (GLS) (90 % IS)
FK podštúdia štúdie ARROW 1. časť	3 až 12 rokov (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 až 12 rokov (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 až 36 mesiacov (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

V štúdiu PENTA 15 bol geometrický priemer hodnoty  $AUC_{(0-24)}$  (95 % IS) lamivudínu v plazme u štyroch osôb mladších ako 12 mesiacov, ktoré prešli zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne (pozri časť 5.1), 10,31 (6,26; 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej jedenkrát denne a 9,24 (4,66; 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej dvakrát denne.

*Gravidita:* Farmakokinetika lamivudínu po perorálnom podaní je vo vysokom štádiu gravidity podobná ako u negravidných žien.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách toxicity na zvieratách nebolo podanie vysokých dávok lamivudínu spojené so žiadnymi závažnými prejavmi orgánovej toxicity. Pri najvyššom dávkovaní boli pozorované menšie vplyvy na ukazovatele pečenej a obličkových funkcií, a tiež občasné zníženie hmotnosti pečene. Medzi klinicky relevantné účinky možno zaradiť pokles počtu červených krviniek a neutropéniu.

V bakteriálnych testoch nebol lamivudín mutagénny, avšak podobne ako mnohé nukleozidové analógy preukázal aktivitu v cytogenetickej analýze *in vitro* a v analýze myšieho lymfómu. Lamivudín nebol genotoxický *in vivo* ani pri dávkach, pri ktorých bola plazmatická koncentrácia 40-50-krát vyššia než počiatočné klinické plazmatické hladiny. Nakoľko nie je možné potvrdiť *in vitro* mutagénnu aktivitu lamivudínu v testoch *in vivo*, došlo sa k záveru, že lamivudín by nemal predstavovať genotoxické riziko pre liečených pacientov.

Štúdia transplacentárnej genotoxicity vykonaná u opíc porovnávala samostatne podávaný zidovudín s kombináciou zidovudínu a lamivudínu pri expozíciách ekvivalentných tým, ktoré sa používajú u človeka. Štúdia potvrdila, že u plodov, ktoré boli *in utero* vystavené kombinácii bola vyššia miera inkorporácie nukleozidových analógov do DNA do viacerých orgánov plodu a poskytla dôkazy o väčšom skracovaní telomér ako u plodov, ktoré boli vystavené samostatnému zidovudínu. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Výsledky dlhodobých štúdií karcinogenity na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál relevantný pre ľudí.

Štúdia fertility vykonaná na potkanoch ukázala, že lamivudín nemá žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sacharóza 20 % m/V (3 g/15 ml)  
Metylparaben  
Propylparaben  
Bezvodá kyselina citrónová  
Propylénglykol  
Trinátriumpitrát  
Umelá jahodová príchuť  
Umelá banánová príchuť  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Perorálny roztok vyhodíte po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Škatule obsahujúce 240 ml perorálny roztok v bielej fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bezpečnostným uzáverom chrániacim proti otvoreniu deťmi. Balenie tiež obsahuje polyetylénový nástavec, a 10 ml perorálnu dávkovaciu striekačku skladajúcu sa z polypropylénového valca (s ml delením) a z polyetylénového piesta.

Perorálna dávkovacia striekačka je poskytnutá na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku. Pokyny na používanie sú súčasťou balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/002

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. augusta 1996  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2006

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety:

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

alebo

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

Perorálny roztok:

Glaxo Operations UK Ltd (obchodujúci ako GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Spojené kráľovstvo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRE FĽAŠU X 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET (150 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet  
Tablety s deliacou ryhou

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

epivir 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI X 60 FILMOM OBALENÝCH TABLET (150 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet  
Tablety s deliacou ryhou

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA S BLISTRAMI X 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET (150 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 150 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

epivir 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 150 mg tablety

lamivudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRE FĽAŠU S PERORÁLNYM ROZTOKOM**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 10 mg/ml perorálny roztok  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 10 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tento liek obsahuje tiež cukor, konzervačné látky: metylparaben a propylparaben

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Obsah fľaše:  
240 ml perorálny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C

Po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia vyhod'te.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

epivir 10 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FľaŠI S PERORÁLNYM ROZTOKOM**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 10 mg/ml perorálny roztok  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 10 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Tento liek obsahuje tiež cukor, konzervačné látky: metylparaben a propylparaben

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Obsah fľaše:  
240 ml perorálny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C

Po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia vyhod'te.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRE FĽAŠU x 30 FILMOM OBALENÝCH TABLET (300 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 300 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRACNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

epivir 300 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI x 30 FILMOM OBALENÝCH TABLIET (300 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 300 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA S BLISTRAMI X 30 FILMOM OBALENÝCH TABLIET (300 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 300 mg filmom obalené tablety  
Lamivudín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/96/015/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

epivir 300 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Epivir 300 mg tablety

lamivudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Epivir 150 mg filmom obalené tablety *lamivudín*

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Epivir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir
3. Ako užívať Epivir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Epivir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Epivir a na čo sa používa**

**Epivir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a detí.**

Účinná látka v Epivire je lamivudín. Epivir je druh lieku, ktorý je známy ako antiretrovirotikum. Patrí do skupiny liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Epivir infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Epivirom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir**

**Neužívajte Epivir:**

- ak ste **alergický** na lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*).

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojim lekárom.**



## **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Epiviru**

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Epivir alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajú Epivir užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- **ak vy alebo vaše dieťa máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená. **Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

## **Dávajte si pozor na významné príznaky**

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Epiviru.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

## **Chráňte iných ľudí**

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihliel). Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## **Iné lieky a Epivir**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Epiviru začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **Spolu s Epivirom sa nemajú užívať tieto lieky:**

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- iné lieky obsahujúce lamivudín (používané na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B**)
- emtricitabín (používaný na liečbu **infekcie HIV**)
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, čo je antibiotikum
- kladribín (používaný na liečbu vlasatobunkovej leukémie).

Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

## **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch užívania Epiviru pre vás a pre vaše dieťa.

Epivir a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Epivir užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

## Dojčenie

**Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť**, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Epivire môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

**Bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.**

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Epivir pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 3. Ako užívať Epivir

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety prehltnite a zapite malým množstvom vody. Epivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak tablety nedokázate prehltnúť vcelku, môžete ich rozdrviť a zmiešať s malým množstvom jedla alebo nápoja a ihneď užiť celú dávku.

## Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom

Epivir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúce užívať Epivir**, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

## Aké množstvo užívať

### Dospelí, dospelievajúci a deti s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg:

**Zvyčajná dávka Epiviru je 300 mg denne.** Táto dávka sa môže užívať buď ako jedna 150 mg tableta dvakrát denne (medzi jednotlivými dávkami sa nechá približne 12-hodinový odstup), alebo ako dve 150 mg tablety jedenkrát denne, podľa toho, čo vám odporučil váš lekár.

### Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 20 kg a nižšou ako 25 kg:

**Zvyčajná dávka Epiviru je 225 mg denne.** Táto dávka sa môže podávať buď ako 75 mg (polovica 150 mg tablety) ráno a 150 mg (jedna celá 150 mg tableta) večer, alebo ako 225 mg (jeden a pol 150 mg tablety) jedenkrát denne, podľa toho, čo vám odporučil váš lekár.

### Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 14 kg a nižšou ako 20 kg:

**Zvyčajná dávka Epiviru je 150 mg denne.** Táto dávka sa môže podávať buď ako 75 mg (polovica 150 mg tablety) dvakrát denne (medzi jednotlivými dávkami sa nechá približne 12-hodinový odstup), alebo ako 150 mg (jedna 150 mg tableta) jedenkrát denne, podľa toho, čo vám odporučil váš lekár.

Perorálny roztok je tiež dostupný na liečbu detí starších ako 3 mesiace, alebo pre ľudí, ktorí potrebujú nižšiu dávku ako zvyčajnú, alebo ktorí nemôžu užívať tablety.

**Ak vy alebo vaše dieťa máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená.

Ak sa to týka vás alebo vášho dieťaťa, **povedzte to svojmu lekárovi.**

### **Ak užijete viac Epiviru, ako máte**

Náhodné užitie príliš veľkého množstva Epiviru pravdepodobne nespôsobí žiadne vážne problémy. Ak užijete príliš veľké množstvo, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

### **Ak zabudnete užiť Epivir**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetřovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Epiviru alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Epiviru** sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

### **Časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- vracanie
- hnačka
- bolesť žalúdka
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- vyrážka
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

### **Menej časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopenia*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov.

### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- poruchy pečene, ako sú žltacka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*).

Zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza.

### **Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi)
- trpnutie alebo necitlivosť v ramenách, nohách, rukách alebo v chodidlách.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

### **Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV**

Kombinovaná liečba, ako je liečba Epivirom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### **Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií**

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Epiviru akékoľvek príznaky infekcie:

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

## Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Epivir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Epivir obsahuje

Liečivo je lamivudín.

Tablety taktiež obsahujú ďalšie nasledujúce zložky:

*Jadro tablety:* mikrokryštalická celulóza, sodný škrobový glykolát (bez gluténu), magnéziumstearát

*Filmová vrstva:* hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol, polysorbát 80.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Ako vyzerá Epivir a obsah balenia

150 mg filmom obalené tablety Epiviru sa dodávajú v bielych polyetylénových fľašiach alebo v blistroch obsahujúcich 60 tabliet. Sú to biele, filmom obalené tablety tvaru kosoštvorca s ryhou a označené kódom „GXCJ7“ na oboch stranách.

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

### **Výrobca**

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

alebo

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

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viiivhealthcare.com](mailto:Infomed@viiivhealthcare.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Písomná informácia pre používateľa

### Epivir 10 ml perorálny roztok lamivudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Epivir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir
3. Ako užívať Epivir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Epivir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Epivir a na čo sa používa

**Epivir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a detí.**

Účinná látka v Epivire je lamivudín. Epivir je druh lieku, ktorý je známy ako antiretrovirotikum. Patrí do skupiny liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Epivir infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Epivirom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir

**Neužívajte Epivir:**

- ak ste **alergický** na lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*).

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojím lekárom.**

## **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Epiviru**

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Epivir alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajú Epivir užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- **ak vy alebo vaše dieťa máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená. **Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

## **Dávajte si pozor na významné príznaky**

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Epiviru.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

## **Chráňte iných ľudí**

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihliel). Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## **Iné lieky a Epivir**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Epiviru začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **Spolu s Epivirom sa nemajú užívať tieto lieky:**

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylytol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- iné lieky obsahujúce lamivudín (používané na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B**)
- emtricitabín (používaný na liečbu **infekcie HIV**)
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, čo je antibiotikum
- kladribín (používaný na liečbu vlasatobunkovej leukémie).

Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

## **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak otehotniete alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch užívania Epiviru pre vás a pre vaše dieťa.

Epivir a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Epivir užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

## Dojčenie

**Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť**, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Epivire môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

**Bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.**

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Epivir pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## Dôležité informácie o niektorých zložkách Epiviru

**Ak ste diabetik, vezmite, prosím, do úvahy, že každá dávka (150 mg = 15 ml) obsahuje 3 g cukru.**

Epivir obsahuje sacharózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, skontaktujte sa so svojim lekárom pred užitím Epiviru. Sacharóza môže škodiť zubom.

Epivir obsahuje aj konzervačné látky (*parabény*), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

## 3. Ako užívať Epivir

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Epivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom

Epivir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúce užívať Epivir**, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### Aké množstvo užívať

#### Dospelí, dospelievajúci a deti s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg

**Zvyčajná dávka Epiviru je 30 ml (300 mg) denne.** Táto dávka sa môže užívať buď ako 15 ml (150 mg) dvakrát denne (medzi jednotlivými dávkami sa nechá približne 12-hodinový odstup), alebo ako 30 ml (300 mg) jedenkrát denne.

#### Deti vo veku od 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg

**Dávka závisí od telesnej hmotnosti dieťaťa.** Zvyčajná dávka Epiviru je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrát denne (medzi jednotlivými dávkami sa nechá približne 12-hodinový odstup), alebo 1 ml/kg (10 mg/kg) jedenkrát denne.

Použite perorálnu dávkovaciu striekačku, ktorá sa dodáva s balením na presné odmeranie dávky.

1. **Odstráňte uzáver fľaše.** Odložte ho na bezpečné miesto.
2. Fľašu pevne držte. **Vtlačte plastový adaptér do hrdla fľaše.**
3. Pevne **zasuňte striekačku** do adaptéra.
4. Fľašu prevráťte hore dnom.
5. **Ťahajte piest striekačky**, pokiaľ striekačka nebude obsahovať prvú časť vašej celej dávky.

6. Prevráťte fľašu dolu dnom. **Vytiahnite striekačku** z adaptéra.
7. **Vložte si striekačku do úst** tak, že hrot striekačky umiestnite oproti vnútornej strane líca. **Piest stláčajte pomaly**, aby ste mali čas na prehĺtnutie dávky. **Nestláčajte** príliš prudko a nevystreknite tekutinu do zadnej časti hrdla, lebo by ste sa mohli začať dusiť.
8. **Opakujte kroky 3 až 7** rovnakým spôsobom, až kým neužijete vašu celú dávku. *Napríklad, ak je vaša dávka 15 ml, potrebujete užiť jeden a pol striekačky plnej lieku.*
9. **Vyberte striekačku z fľaše** a dôkladne ju **umyte** v čistej vode. Pred opätovným použitím ju nechajte úplne vyschnúť.
10. **Fľašu pevne uzatvorte** uzáverom a adaptér v nej ponechajte

**Ak vy alebo vaše dieťa máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená. Ak sa vás alebo vášho dieťaťa to týka, **povedzte to svojmu lekárovi**.

#### **Ak užijete viac Epiviru, ako máte**

Náhodné užitie príliš veľkého množstva Epiviru pravdepodobne nespôsobí žiadne vážne problémy. Ak užijete príliš veľké množstvo, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

#### **Ak zabudnete užiť Epivir**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Epiviru alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Epiviru** sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

#### **Časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- vracanie
- hnačka
- bolesť žalúdka
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- kašeľ

- podráždený nos alebo výtok z nosa
- vyrážka
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

### **Menej časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopenia*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov.

### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- poruchy pečene, ako sú žltacka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*).

Zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza.

### **Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi)
- trpnutie alebo necitlivosť v ramenách, nohách, rukách alebo v chodidlách.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

### **Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV**

Kombinovaná liečba, ako je liečba Epivirom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### **Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií**

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Epiviru akékoľvek príznaky infekcie:

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### **Môžete mať problémy s kosťami**

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### **Medzi prejavy osteonekrózy patria:**

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Epivir**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Po uplynutí 1 mesiaca od prvého otvorenia vyhod'te.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Epivir obsahuje**

Liečivo je lamivudín.

Perorálny roztok obsahuje tiež ďalšie nasledujúce zložky: cukor (sacharóza 3 g/15 ml), metylparabén, propylparabén, bezvodú kyselinu citrónovú, sodium citrát, propylénglykol, vodu, umelú jahodovú a banánovú príchuť.

Tento liek obsahuje 300 mg propylénglykolu v každých 15 ml.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **Ako vyzerá Epivir a obsah balenia**

Perorálny roztok Epiviru sa dodáva v bielej polyetylénovej fľaši obsahujúcej 240 ml roztoku. Súčasťou balenia je perorálna dávkovacia striekačka a plastový adaptér na fľašu.

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

### **Výrobca**

Glaxo Operations UK Ltd  
(obchodujúci ako GlaxoWellcome  
Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Spojené kráľovstvo

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

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **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](mailto:cz.info@gsk.com)

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### **Danmark**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Písomná informácia pre používateľa

### Epivir 300 mg filmom obalené tablety *lamivudín*

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Epivir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir
3. Ako užívať Epivir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Epivir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Epivir a na čo sa používa**

**Epivir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a detí.**

Účinná látka v Epivire je lamivudín. Epivir je druh lieku, ktorý je známy ako antiretrovirotikum. Patrí do skupiny liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Epivir infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Epivirom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Epivir**

##### **Neužívajte Epivir:**

- ak ste **alergický** na lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*).

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **porad'te sa so svojím lekárom.**

## **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Epiviru**

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Epivir alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajú Epivir užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- **Ak máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená.  
**Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

## **Dávajte si pozor na významné príznaky**

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Epiviru.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

## **Chráňte iných ľudí**

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihl). Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## **Iné lieky a Epivir**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Epiviru začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## **Spolu s Epivirom sa nemajú užívať tieto lieky:**

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- iné lieky obsahujúce lamivudín (používané na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy B**)
- emtricitabín (používaný na liečbu **infekcie HIV**)
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, čo je antibiotikum
- kladribín (používaný na liečbu vlasatobunkovej leukémie).

Ak sa liečíte ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

## **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak otehotniete alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch užívania Epiviru pre vás a pre vaše dieťa.

Epivir a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Epivir užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

## **Dojčenie**

**Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť**, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Epivire môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

**Bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.**

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Epivir pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **3. Ako užívať Epivir**

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tabletu prehltnite vcelku a zapite malým množstvom vody. Epivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak tablety nedokázate prehltnúť vcelku, môžete ich rozdrviť a zmiešať s malým množstvom jedla alebo nápoja a ihneď užiť celú dávku.

## **Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom**

Epivir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúce užívať Epivir**, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

## **Aké množstvo užívať**

**Dospelí, dospelávajúci a deti s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg:**

**Zvyčajná dávka je jedna 300 mg tableta jedenkrát denne.**

K dispozícii je tiež 150 mg sila (sila znamená množstvo liečiva v lieku) tabliet Epiviru na liečbu detí vo veku od 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Perorálny roztok je tiež dostupný na liečbu detí starších ako 3 mesiace, alebo pre ľudí, ktorí potrebujú nižšiu dávku ako zvyčajnú, alebo ktorí nemôžu užívať tablety.

**Ak máte problémy s obličkami**, je možné, že vaša dávka bude upravená.

Ak sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

## **Ak užijete viac Epiviru, ako máte**

Náhodné užitie príliš veľkého množstva Epiviru pravdepodobne nespôsobí žiadne vážne problémy. Ak užijete príliš veľké množstvo, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

## **Ak zabudnete užiť Epivir**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Epiviru alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Epiviru** sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

##### Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- vracanie
- hnačka
- bolesť žalúdka
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- vyrážka
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

##### Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopénia*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov.

##### Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- poruchy pečene, ako sú žltacka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*).

Zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza.

### **Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi)
- trpnutie alebo necitlivosť v ramenách, nohách, rukách alebo v chodidlách.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

### **Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV**

Kombinovaná liečba, ako je liečba Epivirom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### **Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií**

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Epiviru akékoľvek príznaky infekcie:

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### **Môžete mať problémy s kosťami**

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### **Medzi prejavy osteonekrózy patria:**

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Epivir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Epivir obsahuje

Liečivo je lamivudín.

Tablety taktiež obsahujú ďalšie nasledujúce zložky:

*Jadro tablety:* mikrokryštalická celulóza, sodný škrob glykolátu (bez gluténu), magnéziumstearát

*Filmová vrstva:* hypromelóza, oxid titaničitý, čierny oxid železitý (E172), makrogol, polysorbát 80.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Ako vyzerá Epivir a obsah balenia

300 mg filmom obalené tablety Epiviru sa dodávajú v bielych polyetylénových fľašiach alebo v blistroch obsahujúcich 30 tabliet. Sú to šedé, filmom obalené tablety tvaru kosoštvorca označené kódom „GXEJ7“ na jednej strane.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

#### Výrobca

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

alebo

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

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v{MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.