

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg lamivudina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 150 mg tableta vsebuje 0,378 mg natrija.

Ena 300 mg tableta vsebuje 0,756 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bele tablete v obliki diamanta z zarezo, ki imajo na obeh straneh odtisnjeno oznako "GX CJ7".

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Siva tableta v obliki diamanta, ki ima na eni strani odtisnjeno oznako "GX EJ7".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epivir je, kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužb z virusom HIV.

Zdravilo Epivir se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltno celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek.

Za otroke, ki so starejši od treh mesecev in tehtajo manj kot 14 kg ali za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, je zdravilo Epivir na voljo tudi v obliki peroralne raztopine (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki bodo prehajali med peroralno raztopino z lamivudinom in tabletami z lamivudinom morajo slediti priporočilom glede odmerjanja, ki so specifična za določeno formulacijo (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki tablet ne morejo pogoltniti, lahko tableto(e) tudi zdrobi(jo) in jo(jih) doda(jo) v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo morajo nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):

Priporočen dnevni odmerek zdravila Epivir je 300 mg. Priporočen dnevni odmerek se lahko daje bodisi v obliki 150 mg odmerka dvakrat na dan, bodisi v obliki 300 mg odmerka enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

300 mg tableta je primerna le za režim odmerjanja enkrat na dan.

Otroci (ki tehtajo manj kot 25 kg):

Pri uporabi Epivir tablet priporočamo odmerjanje na osnovi telesne mase.

Otroci, ki tehtajo ≥ 20 kg in < 25 kg: Priporočeni odmerek je 225 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 75 mg odmerka (polovica 150 mg tablete) zjutraj in v obliki 150 mg odmerka (ena cela 150 mg tableta) zvečer ali v obliki 225 mg odmerka (ena in pol 150 mg tableta) enkrat na dan.

Otroci, ki tehtajo od 14 do 20 kg: Priporočeni odmerek je 150 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 75 mg odmerka (polovica 150 mg tablete) dvakrat na dan ali v obliki 150 mg odmerka (ena cela 150 mg tableta) enkrat na dan.

Otroci, starejši od treh mesecev: Ker pri tej populaciji bolnikov ne moremo zagotoviti točnega odmerka s 300 mg tableto brez razdelilne zareze, je priporočljiva uporaba zdravila Epivir 150 mg tablete z razdelilno zarezo, pri čemer je potrebno slediti ustreznim priporočilom odmerjanja.

Otroci, mlajši od treh mesecev: Na voljo je malo podatkov, ki ne zadostujejo za navedbo posebnih priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki bodo prešli iz režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan, morajo vzeti priporočeni enkratni dnevni odmerek (kot je navedeno zgoraj) približno 12 ur po zadnjem odmerku režima odmerjanja dvakrat na dan in nato nadaljevati z jemanjem priporočenega enkratnega dnevnega odmerka (kot je navedeno zgoraj) približno vsakih 24 ur. Bolniki, ki bodo prešli nazaj na režim odmerjanja dvakrat na dan, morajo vzeti odmerek približno 24 ur po zadnjem enkratnem dnevnem odmerku.

Posebne populacije:

Starostniki: Specifičnih podatkov ni na voljo, vendar pri tej starostni skupini priporočamo posebno previdnost zaradi starostnih sprememb, npr. zmanjšanja ledvične funkcije in sprememb hematoloških parametrov.

Ledvična okvara: Zaradi manjšega očistka so koncentracije lamivudina pri bolnikih z zmerno do hudo oslabilnim delovanjem ledvic povečane. Odmerek je torej potrebno prilagoditi, pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek manjši od 30 ml/min z uvedbo peroralne raztopine Epivir (glejte tabele).

Priporočila glede odmerjanja – Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek

≥ 50	300 mg ali 150 mg	300 mg enkrat na dan ali 150 mg dvakrat na dan
30 do < 50	150 mg	150 mg enkrat na dan
< 30	Ker so potrebni manjši odmerki od 150 mg, je priporočljiva uporaba peroralne raztopine.	
15 do <30	150 mg	100 mg enkrat na dan
5 do <15	150 mg	50 mg enkrat na dan
<5	50 mg	25 mg enkrat na dan

Podatki o uporabi lamivudina pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic niso na voljo. Na osnovi predpostavke, da sta očistka kreatinina in lamivudina pri otrocih v enaki medsebojni odvisnosti kot pri odraslih, se pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic priporoča odmerki zmanjšati ob upoštevanju njihovega kreatininskega očistka in v enakem razmerju kot pri odraslih. Zdravilo Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina je najprimernejša formulacija za zagotavljanje priporočenega odmerka pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, ki so stari vsaj 3 mesece in tehtajo manj kot 25 kg.

Priporočila glede odmerjanja – Otroci, stari vsaj 3 mesece in tehtajo manj kot 25 kg:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	10 mg/kg ali 5 mg/kg	10 mg/kg enkrat na dan ali 5 mg/kg dvakrat na dan
30 do < 50	5 mg/kg	5 mg/kg enkrat na dan
15 do < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg enkrat na dan
5 do < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg enkrat na dan
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg enkrat na dan

Jetrna okvara: Podatki pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva. Na osnovi teh podatkov tako pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagoditi, vendar slednje velja le v primeru normalnega delovanja ledvic.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Zdravila Epivir ni priporočljivo uporabljati kot monoterapijo.

Ledvična okvara: Zaradi manjšega očistka je pri bolnikih z zmerno do hudo oslabiljenim delovanjem ledvic končni razpolovni čas lamivudina podaljšan in tako je potrebno odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat na dan prejeli lamivudin v kombinaciji s tenofovir dizoproksilfumaratom in abakavirjem ali v kombinaciji s tenofovir dizoproksil fumaratom in didanozinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

Oportunistične okužbe: Ker se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Epivir ali s katerim koli drugim protiretrovirusnim zdraviljem še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti vezani na okužbo z virusom HIV, morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolezni vezanih na okužbo z virusom HIV.

Pankreatitis: Primeri pankreatitisa so bili redki. Vendar ni pojasnjeno, če so bili ti primeri posledica protiretrovirusnega zdravljenja ali posledica osnovne HIV bolezni. Če klinični znaki, simptomi ali laboratorijska odstopanja kažejo na možnost pankreatitisa, je potrebno zdravljenje z zdravilom Epivir nemudoma prekiniti.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero: Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Telesna masa in presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica (pogosto omenjena kot PCP). Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Bolezni jeter: V primeru sočasnega zdravljenja okužbe z virusom HIV in virusom HBV z lamivudinom, so dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, na voljo v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Zeffix.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B, zdravilo Epivir ukinemo, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitve lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zeffix).

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija: V študiji izvedeni pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1, ARROW študija), so pri otrocih, ki so prejeli zdravilo Epivir v obliki peroralne raztopine, poročali o nižjih stopnjah virusne supresije in pogostejši virusni odpornosti, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli tablete. Kadar je mogoče, naj se pri otrocih zdravilo Epivir uporablja v obliki tablet.

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z giblivo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Zdravila Epivir se ne sme uporabljati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin, in tudi ne z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zaradi omejene presnove in vezave na plazemske proteine ter skoraj popolnega ledvičnega očistka je verjetnost presnovnih interakcij majhna.

Po vnosu 160 mg trimetoprima/800 mg sulfametoksazola se izpostavljenost lamivudinu poveča za 40%. Vzrok za to je trimetoprim, sulfametoksazol ne vstopa v interakcijo. Vendar, če bolnik nima oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka lamivudina ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Lamivudin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti trimetoprima ali sulfametoksazola. V primeru potrebe po sočasni uporabi, je bolnike potrebno klinično nadzorovati. Pri zdravljenju pljučnice povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (PCP) in zdravljenju toksoplazmoze se je potrebno izogibati sočasnemu dajanju lamivudina in visokih odmerkov kotrimoksazola.

Pri sočasnem jemanju drugih zdravil je potrebno upoštevati možnost nastanka interakcij, zlasti, če je glavna pot izločanja teh zdravil aktivna ledvična sekrecija preko kationskega transportnega sistema, npr. trimetoprim. Druga zdravila (npr. ranitidin, cimetidin) se le deloma izločajo s pomočjo tega mehanizma in zanje je bilo dokazano, da z lamivudinom medsebojno ne delujejo. Nukleozidni analogi (npr. didanozin in zalcitabin) se podobno kot zidovudin ne izločajo s pomočjo omenjenega mehanizma in zanje je malo verjetno, da bi medsebojno delovali z lamivudinom.

Ko so zidovudin dajali z lamivudinom so opazili, da je C_{max} zidovudina nekoliko narasla (za 28%), vendar pa se skupna izpostavljenost (AUC) ni znatneje spremenila. Zidovudin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti lamivudina (glejte poglavje 5.2).

Zaradi podobnosti se zdravila Epivir ne sme dajati sočasno z ostalimi analogi citidina, npr. emtricitabinom. Poleg tega se zdravila Epivir ne sme jemati z ostalimi zdravili, ki vsebujejo lamivudin (glejte poglavje 4.4).

In vitro lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina. Posledica tega je možno tveganje za neučinkovitost kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom. Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Presnova lamivudina ne vključuje CYP3A, zato interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo tega sistema (npr. zaviralci proteaz), niso verjetne.

Sočasna uporaba raztopine sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) z enkratnim odmerkom 300 mg lamivudina v peroralni raztopini je pri odraslih povzročila od količine sorbitola odvisno zmanjšanje izpostavljenosti (AUC_{∞}) lamivudinu za 14 %, 32 % oziroma 36 % ter zmanjšanje C_{max} lamivudina za 28 %, 52 % in 55 %. Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Epivir z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče poli-alkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke iz študij na živalih, kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka.

Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je bilo, da lamivudin pri človeku prehaja skozi placentno.

Pri nosečnicah je znanih več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ki ne kažejo na malformacijske učinke ali učinke na plod ali novorojenčka. Če je klinično potrebno, se zdravilo Epivir lahko uporablja med nosečnostjo. Na podlagi teh podatkov je verjetnost za pojav malformacijskih učinkov pri človeku majhna.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, se zdravijo z lamivudinom in zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev:

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Po peroralnem vnosu se je lamivudin izločal v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne tistim ugotovljenim v serumu. Na podlagi podatkov pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, so koncentracije lamivudina v serumu dojenih otrok mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhne (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjšujejo do nezaznavne ravni, ko dojeni otroci dosežejo 24 tednov starosti. O varnosti lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo in se tako izognejo eni od možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lamivudin ne vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem bolezni HIV z zdravilom Epivir so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem; razvrščeni so po telesnih sistemih, organih in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: nevtropenija in anemija (obe občasno v hudi obliki), trombocitopenija

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: laktacidoza

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečine ali krči v trebuhu, diareja

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: prehodno zvišanje ravni jetrnih encimov (AST, ALT)

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaj, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgija, mišične okvare

Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

1206 pediatričnih bolnikov okuženih z virusom HIV, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677), pri čemer jih je 669 prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z odraslimi niso ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje lamivudina v zelo velikih odmerkih, ki so ga proučevali v akutnih študijah na živalih, ni toksično vplivalo na noben organ. Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka lamivudina niso poročali o specifičnih znakih ali simptomih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je bolnika potrebno nadzirati in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, čeprav tega niso preučevali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, Oznaka ATC: J05AF05.

Mehanizem delovanja

Lamivudin je nukleozidni analog, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in proti virusu hepatitisa B (HBV). V celici se presnovi v aktivno obliko, lamivudin 5'-trifosfat (TP). Njegov glavni način delovanja je prekinitev verige pri virusni reverzni transkripciji. Trifosfat je selektivni zaviralec replikacije virusov HIV-1 in HIV-2 *in vitro*, učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin, nevirapin in zidovudin) niso zaznali *in vitro*.

Odpornost

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin je povezana s pojavom spremembe aminokislina M184V blizu aktivnega mesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki jih zdravimo s protiretrovirusnimi zdravili, ki vključujejo lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in tudi zmanjšano zmožnost virusne replikacije *in vitro*. *In vitro* raziskave kažejo, da lahko virusni izolati, neobčutljivi na zidovudin, razvijejo občutljivost na zidovudin, če istočasno razvijejo neobčutljivost na lamivudin. Vendar pa klinična relevantnost teh odkritij za zdaj še ni dobra raziskana.

In vitro pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino protiretrovirusnih učinkovin, imenovanih nukleozidni zaviralci. Zidovudin in stavudin ohranita protiretrovirusno aktivnost na virus HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Abakavir ohranja protiretrovirusno delovanje proti virusu HIV-1, ki je odporen na lamivudin in ima le mutacijo M184V. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje občutljivosti za didanozin; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se glede na metodološke dejavnike lahko spreminjajo.

Lamivudin izkazuje *in vitro* nizko citotoksičnost do limfocitov v perifernem krvnem obtoku, do dozorelih limfocitov in celičnih linij monocitov-makrofagov ter do vrste progenitorskih celic kostnega mozga.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom zmanjšuje obremenitev z virusom HIV-1 in povečuje število celic CD4. Rezultati kažejo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom signifikantno zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni in smrtnost.

Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da lamivudin skupaj z zidovudinom pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, zakasni pojav izolatov, odpornih na zidovudin.

Lamivudin se veliko uporablja v kombinirani protiretrovirusni terapiji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iste skupine (nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze) ali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (zaviralci proteaz, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze).

Izsledki kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lamivudin z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (abakavir, nevirapin/efavirenz ali zidovudin) so pokazali, da je profil odpornosti, ki so ga opazili pri pediatričnih bolnikih, glede na detekcijo genotipskih substitucij in njihove relativne pogostnosti, podoben tistemu pri odraslih.

Otroci, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli peroralno raztopino lamivudina sočasno z drugimi protiretrovirusnimi peroralnimi raztopinami, so pogosteje razvili virusno odpornost kot otroci, ki so prejeli tablete (glejte opis kliničnih izkušenj pri pediatrični populaciji (študija ARROW) in poglavje 5.2).

Protiretrovirusna terapija z več zdravili, ki vključuje lamivudin, se je izkazala za uspešno pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, kot tudi pri bolnikih okuženih z virusi, ki vsebujejo mutacije M184V.

Odnos med *in vitro* občutljivostjo virusa HIV na lamivudin in kliničnim odzivom na zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo lamivudin še preučujejo.

Ugotovili so, da je lamivudin pri odmerku 100 mg enkrat na dan učinkovit tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično infekcijo z virusom hepatitisa B (za podrobnosti iz kliničnih raziskav glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Zeffix). Vendar pa se je za zdravljenje okužbe z virusom HIV kot učinkovit izkazal le lamivudin v odmerku 300 mg na dan (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

Učinkovitosti lamivudina pri bolnikih z virusom HIV, ki so sočasno okuženi z virusom HBV niso posebej preučevali.

Odmerjanje enkrat na dan (300 mg enkrat na dan): S klinično študijo je bilo dokazano, da sta si odmerjanji zdravila Epivir enkrat na dan in dvakrat na dan enakovredni. Rezultati omenjene študije so bili pridobljeni pri populaciji bolnikov, ki s protiretrovirusnimi zdravili še ni bila zdravljena, v glavnem pa so jo sestavljali asimptomatski, z virusom HIV okuženi bolniki (CDC stadij A).

Pediatrična populacija:

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, je bila opravljena randomizirana primerjava režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu z odmernimi priporočili glede na telesno maso po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj 96 tednov. Kliničnih podatkov za otroke, stare do enega leta, v tej študiji ni bilo na voljo. Rezultati so prikazani v spodnji preglednici:

Virološki odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi manj kot 80 kopij/ml, v 48. in 96. tednu pri randomizaciji jemanja abakavir + lamivudin enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW (analiza opaženih)

	Dvakrat na dan n (%)	Enkrat na dan n (%)
0. teden (po \geq 36 tednih zdravljenja)		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-4,8 % (95 % IZ od -11,5 % do +1,9 %), p = 0,16	
48. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-1,6 % (95 % IZ od -8,4 % do +5,2 %), p = 0,65	
96. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-2,3 % (95 % IZ od -9,3 % do +4,7 %), p = 0,52	

V farmakokinetični študiji (PENTA 15) so štirje virološko obvladani preiskovanci, mlajši od 12 mesecev, prešli s peroralne raztopine abakavirja in lamivudina dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan. Trije preiskovanci so imeli v 48. tednu nezaznavno virusno obremenitev, eden pa je imel HIV-RNA v plazmi 900 kopij/ml. Pri teh preiskovancih niso opazili nobenih težav z varnostjo.

Dokazano je bilo, da je skupina z odmerjanjem abakavirja + lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 %, za primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek) ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med

odmerjanjem enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starost ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi potrjujejo neinferiornost ne glede na metodo analize.

Pri randomizaciji jemanja enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan (0. teden), so bolniki, ki so prejeli tablete, imeli višjo stopnjo supresije virusne obremenitve, v primerjavi s tistimi, ki so kadarkoli prejeli zdravilo v obliki katerekoli formulacije raztopine. Te razlike so bile opažene v vsaki preiskovani starostni skupini. Tekom 96. tedna, je pri režimu odmerjanja enkrat na dan, razlika v stopnjah supresije med tabletami in raztopinami ostala nespremenjena.

Delež preiskovancev pri randomizaciji jemanja abakavir + lamivudin enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW z HIV-1 RNA v plazmi <80 kopij/ml: analiza podskupine glede na formulacijo

	Dvakrat na dan HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml: n/N (%)	Enkrat na dan HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml: n/N (%)
0. teden (po 36 tednih zdravljenja)		
Katerikoli režimi odmerjanja raztopine ob kateremkoli času	14/26 (54)	15/30 (50)
Vsi režimi odmerjanja tablet ob kateremkoli času	236/305 (77)	222/305 (73)
96. teden		
Katerikoli režimi odmerjanja raztopine ob kateremkoli času	13/26 (50)	17/30 (57)
Vsi režimi odmerjanja tablet ob kateremkoli času	221/300 (74)	213/301 (71)

Analize genotipske odpornosti so bile opravljene na vzorcih z HIV-1 RNA v plazmi > 1000 kopij/ml. Pri bolnikih, ki so prejeli raztopino lamivudina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi raztopinami, je bilo odkritih več primerov odpornosti, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli podobne odmerke v obliki tablet. To je skladno z nižjimi stopnjami protivirusne supresije, ki so jo opazili pri teh bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamivudin se dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Biološka uporabnost peroralnega lamivudina se običajno giblje med 80 in 85%. Po peroralnem dajanju je srednji čas (t_{max}) do maksimalnih serumskih koncentracij (C_{max}) približno ena uro. Na osnovi podatkov iz klinične študije pri zdravih prostovoljcih je, pri terapevtskem odmerku 150 mg dvakrat na dan, srednja (CV) C_{max} lamivudina v ravnotežnem stanju 1,2 µg/ml (24%), srednja (CV) C_{min} lamivudina v ravnotežnem stanju pa 0,09 µg/ml (27%). Srednja (CV) AUC v 12-urnem odmernem intervalu je 4,7 µg.h/ml (18%). Pri terapevtskem odmerku 300 mg enkrat na dan je srednja (CV) C_{max} lamivudina v ravnotežnem stanju 2,0 µg/ml (26%), srednja (CV) C_{min} lamivudina v ravnotežnem stanju 0,04 µg/ml (34%), in srednja (CV) AUC v 24-urnem odmernem intervalu 8,9 µg.h/ml (21%).

Glede na AUC_{∞} , C_{max} in t_{max} je 150 mg tableta bioekvivalentna in v odmerku proporcionalna 300 mg tableti. Glede na AUC_{∞} in C_{max} pri odraslih je jemanje zdravila Epivir tablet bioekvivalentno jemanju zdravila Epivir peroralna raztopina. Pri odraslih in pediatrični populaciji je bila opažena razlika v absorpciji (glejte Posebne populacije).

Dajanje lamivudina sočasno s hrano podaljša t_{max} in zniža C_{max} (za 47 %), vendar na obseg (na osnovi AUC) absorbiranega lamivudina ne vpliva.

Pri uporabi zdrobljenih tablet v manjši količini redke hrane ali tekočine vpliva na farmacevtsko kakovost in s tem na klinično učinkovitost ne pričakujemo. Ta zaključek temelji na fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da bolnik tableto zdrobi in jo nato v celoti doda redki hrani ali tekočini ter takoj zaužije.

Sočasno dajanje zidovudina za 13% poveča izpostavljenost zidovudinu in za 28% poveča njegove največje plazemske vrednosti, kar pa naj ne bi vplivalo na varnost bolnika in tako prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Porazdelitev

Raziskave z intravenskim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema.

Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja in se le omejeno veže na glavni plazemski protein albumin (< 16% - 36% serumskega albumina v *in vitro* študijah).

Skopi podatki kažejo, da lamivudin prehaja v centralni živčni sistem (CŽS) in doseže cerebrospinalno tekočino (CST). Srednje vrednosti razmerja koncentracij CST/serum lamivudina so znašale približno 0,12, 2 do 4 ure po peroralni aplikaciji. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Razpolovni čas lamivudina v plazmi po peroralnem dajanju je 18 do 19 ur, aktivna oblika, znotrajcelični lamivudinov trifosfat, ima podaljšan končni razpolovni čas v celici (16 do 19 ur). Pri 60 zdravih odraslih prostovoljcih se je glede na AUC₂₄ in C_{max} znotrajceličnega trifosfata izkazalo, da je v ravnotežnem stanju zdravilo Epivir v odmerku 300 mg enkrat na dan farmakokinetično ekvivalentno zdravilu Epivir v odmerku 150 mg dvakrat na dan.

Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10%) in majhne vezave na plazemske proteine.

Izločanje

Raziskave pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≤ 50 ml/min je potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Interakcija s trimetoprimom, ki je sestavina kotrimoksazola, pri terapevtskih odmerkih izpostavljenost lamivudinu poveča za 40%. Vendar pa, če bolnik nima oslabljenega delovanja ledvic, odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavji 4.5 in 4.2). Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic pa sočasno dajanje kotrimoksazola in lamivudina terja previdnost.

Posebne populacije

Otroci: Pri otrocih, mlajših od 12 let, je bila absolutna biološka uporabnost lamivudina (približno 58-66 %) zmanjšana. Pri otrocih je jemanje tablet sočasno z drugimi protiretrovirusnimi tabletami privedlo do večjih AUC_∞ in C_{max} lamivudina v plazmi kot jemanje peroralne raztopine, sočasno z drugimi protiretrovirusnimi peroralnimi raztopinami. Otroci, ki prejemajo lamivudin v obliki peroralne raztopine po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo izpostavljenost lamivudinu v plazmi v okviru vrednosti, ugotovljenih pri odraslih. Otroci, ki prejemajo lamivudin v obliki peroralnih tablet po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo višjo izpostavljenost lamivudinu v plazmi kot otroci, ki prejemajo peroralno raztopino; v obliki tablet se namreč dajejo večji odmerki (v mg/kg), poleg tega pa imajo tablete večjo biološko uporabnost (glejte poglavje 4.2). Pediatrične farmakokinetične študije s

peroralno raztopino in tabletami so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja enakovredno AUC₀₋₂₄ kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan.

Za bolnike, mlajše od treh mesecev, je na voljo le nekaj farmakokinetičnih podatkov. Pri enem tednu starih novorojenčkah je bil, v primerjavi z drugimi pediatričnimi bolniki, očistek peroralno danega lamivudina manjši, najverjetneje zaradi še nepopolnega ledvičnega delovanja in variabilne absorpcije. Da bi bila izpostavljenost novorojenčkov primerljiva tisti pri odraslih, je za novorojenčke primeren odmerek 4 mg/kg/dan. Ocene glomerularne filtracije nakazujejo, da bi za doseganje podobne izpostavljenosti kot pri odraslih, pri otrocih starih 6 tednov ali starejših, lahko bil primeren odmerek 8 mg/kg/dan.

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni iz 3 farmakokinetičnih študij (PENTA 13, PENTA 15 in FK podštudija ARROW), ki so zajele otroke do 12. leta starosti. Podatki so prikazani v spodnji preglednici:

Povzetek AUC (0-24) lamivudina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (µg.h/ml) in statistične primerjave peroralne uporabe enkrat in dvakrat na dan v študijah

Študija	Starostna skupina	lamivudin odmerjanje 8 mg/kg enkrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	lamivudin odmerjanje 4 mg/kg dvakrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	Primerjava enkrat in dvakrat na dan, razmerje geometričnih sredin po metodi najmanjših kvadratov (90 % IZ)
FK podštudija ARROW 1. del	Od 3 do 12 let (n = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	Od 2 do 12 let (n = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	Od 3 do 36 mesecev (n = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

V študiji PENTA 15 je bila geometrična srednja vrednost AUC(0-24) (95 % IZ) lamivudina v plazmi pri štirih preiskovancih, mlajših od 12 mesecev, ki so prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan (glejte poglavje 5.1) 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml med odmerjanjem enkrat na dan ter 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml med odmerjanjem dvakrat na dan.

Nosečnost: Farmakokinetika lamivudina ob koncu nosečnosti je po peroralnem vnosu podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje velikih odmerkov lamivudina v raziskavah toksičnosti na živalih ni bila povezana s toksičnostjo za kakšen pomemben organ. Ob največjih odmerkih so opazili manjše učinke na pokazatelje jetrnega in ledvičnega delovanja, kakor tudi občasno zmanjšanje teže jeter. Kot učinka, ki sta verjetno klinično pomembna, so odkrili padec števila eritrocitov in nevtrofilcev.

V bakterijskih testih lamivudin ni bil mutagen, vendar je enako kot številni nukleozidni analogi pokazal določeno aktivnost *in vitro* v citogenetskem testu in testu na celicah mišjega limfoma. Lamivudin *in vivo* v odmerkih, po katerih so bile koncentracije v plazmi približno 40- do 50-krat večje od pričakovanih kliničnih koncentracij v plazmi, ni bil genotoksičen. Ker *in vitro* ugotovljenega

mutagenega učinka lamivudina niso mogli potrditi z in vivo testi, lahko sklepamo, da to zdravilo ne bi smelo predstavljati genotoksičnega tveganja za bolnike, ki ga prejemajo.

V raziskavah genotoksičnosti preko placente so na opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Raziskava je pokazala, da je pri fetusih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji prišlo do obširne vgraditve nukleozidnih analogov DNA v več organov fetusa in večjega skrajšanja telomer, kot pri tistih, ki so bili izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen tega odkritja še ni pojasnjen.

Rezultati dolgoročnih raziskav karcinogenosti lamivudina pri podganah in miših niso pokazali karcinogenega potenciala, ki bi bil pomemben za človeka.

Študija plodnosti na podganah je pokazala, da lamivudin ne vpliva na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
polisorbat 80

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
makrogol
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 5 let

PVC/aluminij pretisni omoti: 2 leti

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 3 leta

PVC/aluminij pretisni omoti: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnimi zaporkami ali PVC/aluminij pretisni omoti, vsako pakiranje vsebuje po 60 tablet.

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnimi zaporkami ali PVC/aluminij pretisni omoti, vsako pakiranje vsebuje po 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

EU/1/96/015/001 (Plastenska)
EU/1/96/015/004 (Pretisni omot)

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

EU/1/96/015/003 (Plastenska)
EU/1/96/015/005 (Pretisni omot)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

Datum prve odobritve: 8. avgust 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 28. julij 2006

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

Datum prve odobritve: 25. november 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 28. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En 15 ml odmerek vsebuje 3 g saharoze (20% m/V).

metilparahidroksibenzoat

propilparahidroksibenzoat

En 15 ml odmerek vsebuje 300 mg propilenglikola.

En 15 ml odmerek vsebuje 39 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epivir je, kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužb z virusom HIV.

Zdravilo Epivir se jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravilo Epivir je na voljo tudi v obliki tablet za bolnike, ki tehtajo vsaj 14 kg (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki bodo prehajali med tabletami z lamivudinom in peroralno raztopino z lamivudinom morajo slediti priporočilom glede odmerjanja, ki so specifična za določeno formulacijo (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, lahko tableto(e) zdrobimo in dodamo v majhno količino poltrde hrane ali tekočine, ki jo je vso potrebno takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):

Priporočen dnevni odmerek zdravila Epivir je 300 mg. Priporočen dnevni odmerek se lahko daje bodisi v obliki 150 mg (15 ml) odmerka dvakrat na dan, bodisi v obliki 300 mg (30 ml) odmerka enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Otroci (ki tehtajo manj kot 25 kg):

Otroci, od enega leta starosti: Priporočen odmerek je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrat na dan ali 1 ml/kg (10 mg/kg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Otroci, od treh mesecev do enega leta starosti: Priporočen odmerek je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrat na dan. Če režim odmerjanja dvakrat na dan ni izvedljiv, se lahko razmisli o režimu odmerjanja enkrat na dan (10 mg/kg/dan). Treba je upoštevati, da so podatki o režimu odmerjanja enkrat na dan za to populacijo omejeni (glejte poglavje 4.4, 5.1 in 5.2).

Otroci, mlajši od 3 mesecev: Skopi podatki, ki so na voljo, ne zadoščajo, da bi podali posebna priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki bodo prešli iz režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan, morajo vzeti priporočen enkratni dnevni odmerek (kot je navedeno zgoraj) približno 12 ur po zadnjem odmerku režima odmerjanja dvakrat na dan in nato nadaljevati z jemanjem priporočenega enkratnega dnevnega odmerka (kot je navedeno zgoraj) približno vsakih 24 ur. Bolniki, ki bodo prešli nazaj na režim odmerjanja dvakrat na dan, morajo vzeti odmerek približno 24 ur po zadnjem enkratnem dnevnem odmerku.

Posebne populacije:

Starostniki: Specifičnih podatkov ni na voljo, vendar pri tej starostni skupini priporočamo posebno previdnost zaradi starostnih sprememb, npr. zmanjšanja ledvične funkcije in sprememb hematoloških parametrov.

Ledvična okvara: Zaradi manjšega očistka so koncentracije lamivudina pri bolnikih z zmerno do hudo oslabiljenim delovanjem ledvic povečane. Odmerek je torej potrebno prilagoditi (glejte tabele).

Priporočila glede odmerjanja – Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	300 mg (30 ml) ali 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) enkrat na dan ali 150 mg (15 ml) dvakrat na dan
30 do < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) enkrat na dan
15 do < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) enkrat na dan
5 do < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) enkrat na dan
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) enkrat na dan

Podatki o uporabi lamivudina pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic niso na voljo. Na osnovi predpostavke, da sta očistka kreatinina in lamivudina pri otrocih v enaki medsebojni odvisnosti kot pri odraslih, se pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic priporoča odmerek zmanjšati ob upoštevanju njihovega kreatininskega očistka in v enakem razmerju kot pri odraslih. Zdravilo Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina je najprimernejša formulacija za zagotavljanje priporočenega odmerka pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, ki so stari vsaj 3 mesece in tehtajo manj kot 25 kg.

Priporočila glede odmerjanja – Otroci, stari vsaj 3 mesece in tehtajo manj kot 25 kg:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	10 mg/kg ali 5 mg/kg	10 mg/kg enkrat na dan ali 5 mg/kg dvakrat na dan
30 do < 50	5 mg/kg	5 mg/kg enkrat na dan

15 do < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg enkrat na dan
5 do < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg enkrat na dan
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg enkrat na dan

Jetrna okvara: Podatki pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva. Na osnovi teh podatkov tako pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagoditi, vendar slednje velja le v primeru normalnega delovanja ledvic.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Zdravila Epivir ni priporočljivo uporabljati kot monoterapijo.

Ledvična okvara: Zaradi manjšega očistka je pri bolnikih z zmerno do hudo oslABLJENIM delovanjem ledvic končni razpolovni čas lamivudina podaljšan in tako je potrebno odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat na dan prejeli lamivudin v kombinaciji s tenofovir dizoproksilfumaratom in abakavirjem ali v kombinaciji s tenofovir dizoproksil fumaratom in didanozinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

Oportunistične okužbe: Ker se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Epivir ali s katerim koli drugim protiretrovirusnim zdravljenjem še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti vezani na okužbo z virusom HIV, morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolezni vezanih na okužbo z virusom HIV.

Pankreatitis: Primeri pankreatitisa so bili redki. Vendar ni pojasnjeno, če so bili ti primeri posledica protiretrovirusnega zdravljenja ali posledica osnovne HIV bolezni. Če klinični znaki, simptomi ali laboratorijska odstopanja kažejo na možnost pankreatitisa, je potrebno zdravljenje z zdravilom Epivir nemudoma prekiniti.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero: Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertenzija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Telesna masa in presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za

učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica (pogosto omenjena kot PCP). Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Bolezni jeter: V primeru sočasnega zdravljenja okužbe z virusom HIV in virusom HBV z lamivudinom, so dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, na voljo v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Zeffix.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B zdravilo Epivir ukinemo, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitiv lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zeffix).

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi: Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba pojasniti, da vsak odmerek (150 mg = 15 ml) vsebuje 3 g saharoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Epivir vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje 39 mg natrija na 15 ml, kar je enako 1,95 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija: V študiji izvedeni pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1, ARROW študija), so pri otrocih, ki so prejeli zdravilo Epivir v obliki peroralne raztopine, poročali o nižjih stopnjah virusne supresije in pogostejši virusni odpornosti, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli tablete.

Če je le mogoče, naj bi pri otrocih uporabljali shemo zdravljenja, ki obsega samo tablete. Sočasna uporaba peroralne raztopine zdravila Epivir z zdravili, ki vsebujejo sorbitol, je dovoljena le, če ni mogoče uporabljati sheme zdravljenja, ki obsega samo tablete, a koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja, vključno z manjšo virusno supresijo. Če je zdravilo Epivir uporabljano sočasno s kroničnim jemanjem zdravil, ki vsebujejo sorbitol [npr. s peroralno raztopino zdravila Ziagen, je treba pogosteje

kontrolirati virusno breme HIV-1. Čeprav niso preučevali, bi enak učinek pričakovali pri drugih osmotsko delujočih poli-alkoholih ali monosaharidnih alkoholih (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol (glejte poglavje 4.5)).

Osteonekroza: Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Zdravila Epivir se ne sme uporabljati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin, in tudi ne z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zaradi omejene presnove in vezave na plazemske proteine ter skoraj popolnega ledvičnega očistka je verjetnost presnovnih interakcij majhna.

Po vnosu 160 mg trimetoprima/800 mg sulfametoksazola se izpostavljenost lamivudinu poveča za 40%. Vzrok za to je trimetoprim, sulfametoksazol ne vstopa v interakcijo. Vendar, če bolnik nima oslabiljenega delovanja ledvic, odmerka lamivudina ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Lamivudin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti trimetoprima ali sulfametoksazola. V primeru potrebe po sočasni uporabi, je bolnike potrebno klinično nadzorovati. Pri zdravljenju pljučnice povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (PCP) in zdravljenju toksoplazmoze se je potrebno izogibati sočasnemu dajanju lamivudina in visokih odmerkov kotrimoksazola.

Pri sočasnem jemanju drugih zdravil je potrebno upoštevati možnost nastanka interakcij, zlasti, če je glavna pot izločanja teh zdravil aktivna ledvična sekrecija preko kationskega transportnega sistema, npr. trimetoprim. Druga zdravila (npr. ranitidin, cimetidin) se le deloma izločajo s pomočjo tega mehanizma in zanje je bilo dokazano, da z lamivudinom medsebojno ne delujejo. Nukleozidni analogi (npr. didanozin in zalcitabin) se podobno kot zidovudin ne izločajo s pomočjo omenjenega mehanizma in zanje je malo verjetno, da bi medsebojno delovali z lamivudinom.

Ko so zidovudin dajali z lamivudinom so opazili, da je C_{max} zidovudina nekoliko narasla (za 28%), vendar pa se skupna izpostavljenost (AUC) ni znatneje spremenila. Zidovudin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti lamivudina (glejte poglavje 5.2).

Zaradi podobnosti, se zdravila Epivir ne sme dajati sočasno z ostalimi analogi citidina, npr. emtricitabinom. Poleg tega se zdravila Epivir ne sme jemati z ostalimi zdravili, ki vsebujejo lamivudin (glejte poglavje 4.4).

In vitro lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina. Posledica tega je možno tveganje za neučinkovitost kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom. Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Presnova lamivudina ne vključuje CYP3A, zato interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo tega sistema (npr. zaviralci proteaz), niso verjetne.

Sočasna uporaba raztopine sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) z enkratnim odmerkom 300 mg lamivudina v peroralni raztopini je pri odraslih povzročila od količine sorbitola odvisno zmanjšanje izpostavljenosti (AUC_{∞}) lamivudinu za 14 %, 32 % oziroma 36 % ter zmanjšanje C_{max} lamivudina za

28 %, 52 % in 55 %. Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Epivir z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče poli-alkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke iz študij na živalih, kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka.

Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je bilo, da lamivudin pri človeku prehaja skozi placento.

Pri nosečnicah je znanih več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ki ne kažejo na malformacijske učinke ali učinke na plod ali novorojenčka. Na podlagi teh podatkov je verjetnost za pojav malformacijskih učinkov pri človeku majhna.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, se zdravijo z lamivudinom in zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev:

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Po peroralnem vnosu se je lamivudin izločal v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne tistim ugotovljenim v serumu. Na podlagi podatkov pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, so koncentracije lamivudina v serumu dojenih otrok mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhne (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjšujejo do nezaznavne ravni, ko dojeni otroci dosežejo 24 tednov starosti. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo in se tako izognejo eni od možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lamivudin ne vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem bolezni HIV z zdravilom Epivir so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem; razvrščeni so po telesnih sistemih, organih in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: nevtropenija in anemija (obe občasno v hudi obliki), trombocitopenija

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: laktacidoza

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečine ali krči v trebuhu, diareja

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: prehodno zvišanje ravni jetrnih encimov (AST, ALT)

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaj, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgijska, mišične okvare

Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

1206 pediatričnih bolnikov okuženih z virusom HIV, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677), pri čemer jih je 669 prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, v primerjavi z odraslimi niso ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje lamivudina v zelo velikih odmerkih, ki so ga proučevali v akutnih študijah na živalih, ni toksično vplivalo na noben organ. Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka lamivudina niso poročali o specifičnih znakih ali simptomih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je bolnika potrebno nadzirati in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, čeprav tega niso preučevali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze,
Oznaka ATC: J05AF05.

Mehanizem delovanja

Lamivudin je nukleozidni analog, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in proti virusu hepatitisa B (HBV). V celici se presnovi v aktivno obliko, lamivudin 5'-trifosfat (TP). Njegov glavni način delovanja je prekinitve verige pri virusni reverzni transkripciji. Trifosfat je selektivni zaviralec replikacije virusov HIV-1 in HIV-2 *in vitro*, učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin, nevirapin in zidovudin) niso zaznali *in vitro*.

Odpornost

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin je povezana s pojavom spremembe aminokislina M184V blizu aktivnega mesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki jih zdravimo s protiretrovirusnimi zdravili, ki vključujejo lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in tudi zmanjšano zmožnost virusne replikacije *in vitro*. *In vitro* raziskave kažejo, da lahko virusni izolati, neobčutljivi na zidovudin, razvijejo občutljivost na zidovudin, če istočasno razvijejo neobčutljivost na lamivudin. Vendar pa klinična relevantnost teh odkritij za zdaj še ni dodobra raziskana.

In vitro pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino protiretrovirusnih učinkovin, imenovanih nukleozidni zaviralci. Zidovudin in stavudin ohranita protiretrovirusno aktivnost na virus HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Abakavir ohranja protiretrovirusno delovanje proti virusu HIV-1, ki je odporen na lamivudin in ima le mutacijo M184V. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje

občutljivosti za didanozin; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se glede na metodološke dejavnike lahko spreminjajo.

Lamivudin izkazuje *in vitro* nizko citotoksičnost do limfocitov v perifernem krvnem obtoku, do dozorelih limfocitov in celičnih linij monocitov-makrofagov ter do vrste progenitorskih celic kostnega mozga.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom zmanjšuje obremenitev z virusom HIV-1 in povečuje število celic CD4. Rezultati kažejo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom signifikantno zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni in smrtnost.

Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da lamivudin skupaj z zidovudinom pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, zakasni pojav izolatov, odpornih na zidovudin.

Lamivudin se veliko uporablja v kombinirani protiretrovirusni terapiji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iste skupine (nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze) ali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (zaviralci proteaz, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze).

Izsledki kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lamivudin z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (abakavir, nevirapin/efavirenz ali zidovudin) so pokazali, da je profil odpornosti, ki so ga opazili pri pediatričnih bolnikih, glede na detekcijo genotipskih substitucij in njihove relativne pogostosti, podoben tistemu pri odraslih.

Otroci, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli peroralno raztopino lamivudina sočasno z drugimi protiretrovirusnimi peroralnimi raztopinami, so pogosteje razvili virusno odpornost kot otroci, ki so prejeli tablete (glejte opis kliničnih izkušenj pri pediatrični populaciji (študija ARROW) in poglavje 5.2).

Protiretrovirusna terapija z več zdravili, ki vključuje lamivudin, se je izkazala za uspešno pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, kot tudi pri bolnikih okuženih z virusi, ki vsebujejo mutacije M184V.

Odnos med *in vitro* občutljivostjo virusa HIV na lamivudin in kliničnim odzivom na zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo lamivudin še preučujejo.

Ugotovili so, da je lamivudin pri odmerku 100 mg enkrat na dan učinkovit tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično infekcijo z virusom hepatitisa B (za podrobnosti iz kliničnih raziskav glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Zeffix). Vendar pa se je za zdravljenje okužbe z virusom HIV kot učinkovit izkazal le lamivudin v odmerku 300 mg na dan (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

Učinkovitosti lamivudina pri bolnikih z virusom HIV, ki so sočasno okuženi z virusom HBV niso posebej preučevali.

Odmerjanje enkrat na dan (300 mg enkrat na dan): S klinično študijo je bilo dokazano, da sta si odmerjanji zdravila Epivir enkrat na dan in dvakrat na dan enakovredni. Rezultati omenjene študije so bili pridobljeni pri populaciji bolnikov, ki s protiretrovirusnimi zdravili še ni bila zdravljena, v glavnem pa so jo sestavljali asimptomatski, z virusom HIV okuženi bolniki (CDC stadij A).

Pediatrična populacija:

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, je bila opravljena randomizirana primerjava režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so

vklučili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu z odmernimi priporočili glede na telesno maso po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj 96 tednov. Kliničnih podatkov za otroke, stare do enega leta, v tej študiji ni bilo na voljo. Rezultati so prikazani v spodnji preglednici:

Virološki odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi manj kot 80 kopij/ml, v 48. in 96. tednu pri randomizaciji jemanja abakavir + lamivudin enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW (analiza opaženih)

	Dvakrat na dan n (%)	Enkrat na dan n (%)
0. teden (po ≥ 36 tednih zdravljenja)		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-4,8 % (95 % IZ od -11,5 % do +1,9 %), p = 0,16	
48. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-1,6 % (95 % IZ od -8,4 % do +5,2 %), p = 0,65	
96. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-2,3 % (95 % IZ od -9,3 % do +4,7 %), p = 0,52	

V farmakokinetični študiji (PENTA 15) so štirje virološko obvladani preiskovanci, mlajši od 12 mesecev, prešli s peroralne raztopine abakavirja in lamivudina dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan. Trije preiskovanci so imeli 48. teden nezaznavno virusno obremenitev, eden pa je imel HIV-RNA v plazmi 900 kopij/ml. Pri teh preiskovancih niso opazili nobenih težav z varnostjo.

Dokazano je bilo, da je skupina z odmerjanjem abakavirja + lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 %, za primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek) ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starost ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi potrjujejo neinferiornost ne glede na metodo analize.

Pri randomizaciji jemanja enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan (0. teden), so bolniki, ki so prejeli tablete, imeli višjo stopnjo supresije virusne obremenitve, v primerjavi s tistimi, ki so kadarkoli prejeli zdravilo v obliki katerekoli formulacije raztopine. Te razlike so bile opažene v vsaki preiskovani starostni skupini. Tekom 96. tedna, je pri režimu odmerjanja enkrat na dan, razlika v stopnjah supresije med tabletami in raztopinami ostala nespremenjena.

Delež preiskovancev pri randomizaciji jemanja abakavir + lamivudin enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW z HIV-1 RNA v plazmi <80 kopij/ml: analiza podskupine glede na formulacijo

	Dvakrat na dan HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml: n/N (%)	Enkrat na dan HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml: n/N (%)
0. teden (po 36 tednih zdravljenja)		
Katerikoli režimi odmerjanja raztopine ob kateremkoli času	14/26 (54)	15/30 (50)
Vsi režimi odmerjanja tablet ob kateremkoli času	236/305 (77)	222/305 (73)
96. teden		
Katerikoli režimi odmerjanja raztopine ob kateremkoli času	13/26 (50)	17/30 (57)
Vsi režimi odmerjanja tablet ob kateremkoli času	221/300 (74)	213/301 (71)

Analize genotipske odpornosti so bile opravljene na vzorcih z HIV-1 RNA v plazmi > 1000 kopij/ml. Pri bolnikih, ki so prejeli raztopino lamivudina v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi raztopinami, je bilo odkritih več primerov odpornosti, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli podobne odmerke v obliki tablet. To je skladno z nižjimi stopnjami protivirusne supresije, ki so jo opazili pri teh bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamivudin se dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Biološka uporabnost peroralnega lamivudina se običajno giblje med 80 in 85%. Po peroralnem dajanju je srednji čas (t_{max}) do maksimalnih serumskih koncentracij (C_{max}) približno ena uro. Na osnovi podatkov iz klinične študije pri zdravih prostovoljcih je, pri terapevtskem odmerku 150 mg dvakrat na dan, srednja (CV) C_{max} lamivudina v ravnotežnem stanju 1,2 µg/ml (24%), srednja (CV) C_{min} lamivudina v ravnotežnem stanju pa 0,09 µg/ml (27%). Srednja (CV) AUC v 12-urnem odmernem intervalu je 4,7 µg.h/ml (18%). Pri terapevtskem odmerku 300 mg enkrat na dan je srednja (CV) C_{max} lamivudina v ravnotežnem stanju 2,0 µg/ml (26 %), srednja (CV) C_{min} lamivudina v ravnotežnem stanju 0,04 µg/ml (34 %), in srednja (CV) AUC v 24-urnem odmernem intervalu 8,9 µg.h/ml (21 %).

Dajanje lamivudina sočasno s hrano podaljša t_{max} in zniža C_{max} (za 47 %), vendar na obseg (na osnovi AUC) absorbiranega lamivudina ne vpliva.

Pri zaužitju zdrobljenih tablet z majhno količino poltrde hrane ali tekočine, ni pričakovati vpliva na farmacevtsko kakovost in posledičnih sprememb v kliničnem učinku. Ta zaključek temelji na fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih podatkih na predpostavki, da bolnik zdrobi in prenese 100 % tablete ter jo takoj zaužije.

Sočasno dajanje zidovudina za 13% poveča izpostavljenost zidovudinu in za 28% poveča njegove največje plazemske vrednosti, kar pa naj ne bi vplivalo na varnost bolnika in tako prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Porazdelitev

Raziskave z intravenskim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema.

Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja in se le omejeno veže na glavni plazemski protein albumin (< 16% - 36% serumskega albumina v *in vitro* študijah).

Skopi podatki kažejo, da lamivudin prehaja v centralni živčni sistem (CŽS) in doseže cerebrospinalno tekočino (CST). Srednje vrednosti razmerja koncentracij CST/serum lamivudina so znašale približno 0,12, 2 do 4 ure po peroralni aplikaciji. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Razpolovni čas lamivudina v plazmi po peroralnem dajanju je 18 do 19 ur, aktivna oblika, znotrajcelični lamivudinov trifosfat, ima podaljšan končni razpolovni čas v celici (16 do 19 ur). Pri 60 zdravih odraslih prostovoljcih se je glede na AUC_{24} in C_{max} znotrajceličnega trifosfata izkazalo, da je v ravnotežnem stanju zdravilo Epivir v odmerku 300 mg enkrat na dan farmakokinetično ekvivalentno zdravilu Epivir v odmerku 150 mg dvakrat na dan.

Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10%) in majhne vezave na plazemske proteine.

Izločanje

Raziskave pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≤ 50 ml/min je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Interakcija s trimetoprimom, ki je sestavina kotrimoksazola, pri terapevtskih odmerkih izpostavljenost lamivudinu poveča za 40%. Vendar pa, če bolnik nima oslabljenega delovanja ledvic, odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavji 4.5 in 4.2). Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic pa sočasno dajanje kotrimoksazola in lamivudina terja previdnost.

Posebne populacije

Otroci: Pri otrocih, mlajših od 12 let, je bila absolutna biološka uporabnost lamivudina (približno 58-66%) zmanjšana. Pri otrocih je jemanje tablet sočasno z drugimi protiretrovirusnimi tabletami privedlo do večjih AUC_{∞} in C_{max} lamivudina v plazmi kot jemanje peroralne raztopine, sočasno z drugimi protiretrovirusnimi peroralnimi raztopinami. Otroci, ki prejemajo lamivudin v obliki peroralne raztopine po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo izpostavljenost lamivudinu v plazmi v okviru vrednosti, ugotovljenih pri odraslih. Otroci, ki prejemajo lamivudin v obliki peroralnih tablet po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo višjo izpostavljenost lamivudinu v plazmi kot otroci, ki prejemajo peroralno raztopino; v obliki tablet se namreč dajejo večji odmerki (v mg/kg), poleg tega pa imajo tablete večjo biološko uporabnost (glejte poglavje 4.2). Pediatrične farmakokinetične študije s peroralno raztopino in tabletami so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja enakovredno AUC_{0-24} kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan.

Za bolnike, mlajše od treh mesecev, je na voljo le nekaj farmakokinetičnih podatkov. Pri enem tednu starih novorojenčkih je bil, v primerjavi z drugimi pediatričnimi bolniki, očistek peroralno danega lamivudina manjši, najverjetneje zaradi še nepopolnega ledvičnega delovanja in variabilne absorpcije. Da bi bila izpostavljenost novorojenčkov primerljiva tisti pri odraslih, je za novorojenčke primeren odmerek 4 mg/kg/dan. Ocene glomerularne filtracije nakazujejo, da bi za doseganje podobne izpostavljenosti kot pri odraslih, pri otrocih starih 6 tednov ali starejših, lahko bil primeren odmerek 8 mg/kg/dan.

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni iz 3 farmakokinetičnih študij (PENTA 13, PENTA 15 in FK podštudija ARROW), ki so zajele otroke do 12. leta starosti. Podatki so prikazani v spodnji preglednici:

Povzetek AUC (0-24) lamivudina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in statistične primerjave peroralne uporabe enkrat in dvakrat na dan v študijah

Študija	Starostna skupina	lamivudin odmerjanje 8 mg/kg enkrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	lamivudin odmerjanje 4 mg/kg dvakrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	Primerjava enkrat in dvakrat na dan, razmerje geometričnih sredin po metodi najmanjših kvadratov (90 % IZ)
FK podštudija ARROW 1. del	Od 3 do 12 let (n = 35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	Od 2 do 12 let (n = 19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	Od 3 do 36 mesecev (n = 17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

V študiji PENTA 15 je bila geometrična srednja vrednost AUC(0-24) (95 % IZ) lamivudina v plazmi pri štirih preiskovancih, mlajših od 12 mesecev, ki so prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan (glejte poglavje 5.1) 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ med odmerjanjem enkrat na dan ter 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ med odmerjanjem dvakrat na dan.

Nosečnost: Farmakokinetika lamivudina ob koncu nosečnosti je po peroralnem vnosu podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje velikih odmerkov lamivudina v raziskavah toksičnosti na živalih ni bila povezana s toksičnostjo za kakšen pomemben organ. Ob največjih odmerkih so opazili manjše učinke na pokazatelje jetrnega in ledvičnega delovanja, kakor tudi občasno zmanjšanje teže jeter. Kot učinka, ki sta verjetno klinično pomembna, so odkrili padeč števila eritrocitov in nevtrofilcev.

V bakterijskih testih lamivudin ni bil mutagen, vendar je enako kot številni nukleozidni analogi pokazal določeno aktivnost *in vitro* v citogenetskem testu in testu na celicah mišjega limfoma. Lamivudin *in vivo* v odmerkih, po katerih so bile koncentracije v plazmi približno 40- do 50-krat večje od pričakovanih kliničnih koncentracij v plazmi, ni bil genotoksičen. Ker *in vitro* ugotovljenega mutagenega učinka lamivudina niso mogli potrditi z *in vivo* testi, lahko sklepamo, da to zdravilo ne bi smelo predstavljati genotoksičnega tveganja za bolnike, ki ga prejemajo.

V raziskavah genotoksičnosti preko placente so na opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Raziskava je pokazala, da je pri fetusih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji prišlo do obširne vgraditve nukleozidnih analogov DNA v več organov fetusa in večjega skrajšanja telomer, kot pri tistih, ki so bili izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen tega odkritja še ni pojasnjen.

Rezultati dolgoročnih raziskav karcinogenosti lamivudina pri podganah in miših niso pokazali karcinogenega potenciala, ki bi bil pomemben za človeka.

Študija plodnosti na podganah je pokazala, da lamivudin ne vpliva na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza 20% m/V (3 g/15 ml)
metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
brezvodna citronska kislina
propilenglikol
natrijev citrat
umetna aroma jagode
umetna aroma banane
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

En mesec po prvem odprtju peroralno raztopino zavrzite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle, ki vsebujejo 240 ml peroralne raztopine v belih plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnimi zaporkami. V škatli je priložen tudi polietilenski nastavek za brizgo in 10 ml odmerna brizga, ki je sestavljena iz polipropilenske cevi (z ml lestvico) in polietilenskega bata.

Za natančno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne raztopine je priložena peroralna odmerna brizga. Navodila za uporabo so priložena v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 8. avgust 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 28. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Filmsko obložene tablete:

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

Peroralna raztopina:

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
tablete z razdelilno zarezo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LoT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
tablete z razdelilno zarezo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C!

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/004

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg tablete

lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO S PERORALNO RAZTOPINO

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi sladkor in konzervanse: metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, propilenglikol in natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina plastenke:
240 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

En mesec po prvem odprtju zdravilo zavrzite.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/002

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 10 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI
NALEPKA ZA PLASTENKO S PERORALNO RAZTOPINO

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi sladkor in konzervanse: metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, propilenglikol in natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina plastenke:
240 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

En mesec po prvem odprtju zdravilo zavrzite.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/002

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO S 30 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (300 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/003

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S 30 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (300 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/003

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI S 30 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI (300 mg)

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/015/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg tablete

lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete *lamivudin*

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir
3. Kako jemati zdravilo Epivir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Epivir
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Epivir se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in otrocih.

Učinkovina v zdravilu Epivir je lamivudin. Zdravilo Epivir je protivirusno zdravilo. Sodi v skupino zdravil, ki se imenuje *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (ZNRT)*.

Zdravilo Epivir ne pozdravi popolnoma okužbe z virusom HIV, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poleg tega tudi poveča število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki opravljajo pomembno vlogo v boju z okužbo.

Na zdravljenje z zdravilom Epivir se ne odzove vsak na enak način. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

- če ste **alergični** na lamivudin ali katerokoli sestavino zdravila Epivir (*navedeno v poglavju 6*).

Posvetujte se z zdravnikom, če mislite, da se to nanaša na vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, so bolj ogroženi zaradi resnih neželenih učinkov. Bodite pozorni na dodatna tveganja:

- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če ste okuženi z virusom hepatitisa B, ne prenehajte z jemanjem zdravila Epivir brez zdravnikovega navodila, kajti hepatitis se lahko ponovi),
- če imate **prekomerno telesno maso** (še posebej, če ste ženska),

- če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek. **Posvetujte se z zdravnikom, če se karkoli od tega nanaša na vas.** Medtem ko jemljete vaše zdravilo, boste morda potrebovali dodatne preglede, vključno s krvnimi preiskavami. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Medtem ko jemljete zdravilo Epivir, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.

Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša.

Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Druga zdravila in zdravilo Epivir

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera druga zdravila, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Ne pozabite povedati zdravniku ali farmacevtu, če boste začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo Epivir.

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Epivir:

- zdravila (večinoma raztopine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol), če se jemljejo redno,
- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uporabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV** ali **okužb s hepatitisom B**),
- emtricitabin (uporablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**),
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**,
- kladribin (uporablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

Povejte zdravniku, če se zdravite s katerimkoli od teh zdravil.

Nosečnost

Če ste noseči, zanosite ali če načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom o tveganjih in koristih jemanja zdravila Epivir za vas in vašega otroka.

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku.

Če ste zdravilo Epivir jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti otrok, kajti okužba z virusom HIV se lahko z mlekom prenese na otroka.

Majhna količina sestavin zdravila Epivir lahko prehaja v materino mleko.

Če dojdete ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo Epivir vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Epivir vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Epivir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Tableto pogoltnite celo z nekaj vode. Zdravilo Epivir se lahko jemlje s hrano ali brez.

Če ne morete pogoltniti celih tablet, jih lahko zdrobite in vzamete skupaj z majhno količino hrane ali pijače ter vzemite celoten odmerek naenkrat.

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

Zdravilo Epivir pomaga nadzorovati vašo bolezen. Morate ga jemati vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Lahko pa, da se bodo razvile druge okužbe in bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Bodite v stiku z zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Epivir brez zdravnikovega nasveta.

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg:

Običajni odmerek zdravila Epivir je 300 mg na dan. Odmerek se lahko jemlje v obliki ene 150 mg tablete dvakrat na dan (z razmikom približno 12 ur med obema odmerkoma) ali po posvetu z zdravnikom v obliki dveh 150 mg tablet enkrat na dan.

Otroci, ki tehtajo vsaj 20 kg in manj kot 25 kg:

Običajni odmerek zdravila Epivir je 225 mg na dan. Odmerek se lahko daje v obliki 75 mg odmerka (polovica 150 mg tablete) zjutraj in v obliki 150 mg odmerka (ena cela 150 mg tableta) zvečer ali po posvetu z zdravnikom v obliki 225 mg odmerka (ena in pol 150 mg tableta) enkrat na dan.

Otroci, ki tehtajo vsaj 14 kg in manj kot 20 kg:

Običajni odmerek zdravila Epivir je 150 mg na dan. Odmerek se lahko daje v obliki 75 mg odmerka (polovica 150 mg tablete) dvakrat na dan (z razmikom približno 12 ur med obema odmerkoma) ali po posvetu z zdravnikom v obliki 150 mg odmerka (ena cela 150 mg tableta) enkrat na dan.

Zdravilo Epivir je na voljo tudi v obliki peroralne raztopine za zdravljenje otrok, starejših od treh mesecev in bolnikov, ki potrebujejo nižji odmerek, kot je običajno ali ki tablet ne morejo jemati.

Če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, vam bodo odmerek morda spremenili.

Posvetujte se z zdravnikom, če se to nanaša na vas ali vašega otroka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Epivir, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila Epivir.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpušчени odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se zdravite zaradi okužbe s HIV, je včasih težko reči ali je simptom neželeni učinek zdravila Epivir ali drugih zdravil, ki jih tudi jemljete, ali je to posledica same bolezni. **Zato je zelo pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Poleg neželenih učinkov zdravila Epivir, ki so navedeni spodaj, se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge motnje.

Pomembno je, da preberete spodnje informacije v razdelku »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV«.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- glavobol,
- občutek slabosti (*navzea*),
- bruhanje,
- driska,
- bolečine v želodcu,
- utrujenost, pomanjkanje energije,
- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje,
- bolečine v mišicah in neudobje,
- bolečine v sklepih,
- težave s spanjem (*insomnija*),
- kašelj,
- draženje in izcedek iz nosu,
- kožni izpuščaji,
- izpadanje las (*alopecija*).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 100** bolnikov.

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zmanjšanje števila krvnih celic, ki so pomembne pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1000** bolnikov:

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- razpad mišičnega tkiva,
- vnetje (hepatitis).

Redek neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi),
- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

Zelo redki neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- nesposobnost kostnega mozga proizvajati nove rdeče krvne celice (*čista aplazija rdečih krvnih celic*).

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Epivir, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) imajo oslabele imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost, za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, se jim lahko razplamtijo stare, prikriti okužbe in povzročijo znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema, s tem da se organizem zopet prične boriti proti tem okužbam.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava telesna tkiva). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če se vam pojavijo znaki okužbe, medtem ko jemljete zdravilo Epivir:

se takoj posvetujte z zdravnikom. Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe brez zdravnikovega nasveta.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja, pri bolnikih:

- ki so prejeli kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje,
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila imenovana kortikosteroidi,
- ki uživajo alkohol,
- ki imajo oslabil imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno težo.

Znaki osteonekroze so:

- togost sklepov,
- bolečine (še posebej v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Učinkovina je lamivudin.

Tablete vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (brez glutena), magnezijev stearat.

Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid, makrogol, polisorb 80.

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

Zdravilo Epivir 150 mg filmsko obložene tablete je na voljo v belih polietilenskih plastenkah ali pretisnih omotih, ki vsebujejo 60 tablet. Filmsko obložene tablete so bele barve z zarezo in obliko diamanta. Na obeh straneh imajo oznako 'GXCJ7'.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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@viihealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIV HIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina *lamivudin*

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite, morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir
3. Kako jemati zdravilo Epivir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Epivir
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Epivir se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in otrocih.

Učinkovina v zdravilu Epivir je lamivudin. Zdravilo Epivir je protivirusno zdravilo. Sodi v skupino zdravil, ki se imenuje *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (ZNRT)*.

Zdravilo Epivir ne pozdravi popolnoma okužbe z virusom HIV, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poleg tega tudi poveča število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki opravljajo pomembno vlogo v boju z okužbo.

Na zdravljenje z zdravilom Epivir se ne odzove vsak na enak način. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

- če ste **alergični** na lamivudin ali katerokoli sestavino zdravila Epivir (*navedeno v poglavju 6*).

Posvetujte se z zdravnikom, če mislite, da se to nanaša na vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, so bolj ogroženi zaradi resnih neželenih učinkov. Bodite pozorni na dodatna tveganja:

- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če ste okuženi z virusom hepatitisa B, ne prenehajte z jemanjem zdravila Epivir brez zdravnikovega navodila, kajti hepatitis se lahko ponovi),
- če imate **prekomerno telesno težo** (še posebej, če ste ženska),

- če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek. **Posvetujte se z zdravnikom, če se karkoli od tega nanaša na vas.** Medtem ko jemljete vaše zdravilo, boste morda potrebovali dodatne preglede, vključno s krvnimi preiskavami. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Medtem ko jemljete zdravilo Epivir, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.

Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša.

Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Druga zdravila in zdravilo Epivir

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera druga zdravila, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Ne pozabite povedati zdravniku ali farmacevtu, če boste začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo Epivir.

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Epivir:

- zdravila (večinoma raztopine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol), če se jemljejo redno,
- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uporabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV ali okužb s hepatitisom B**),
- emtricitabin (uporablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**),
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**,
- kladribin (uporablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

Povejte zdravniku, če se zdravite s katerimkoli od teh zdravil.

Nosečnost

Če ste noseči, če zanosite ali če načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom o tveganjih in koristih jemanja zdravila Epivir za vas in vašega otroka.

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku. Če ste zdravilo Epivir jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti otrok, kajti okužba z virusom HIV se lahko z mlekom prenese na otroka.

Majhna količina sestavin zdravila Epivir lahko prehaja v materino mleko.

Če dojdete ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo Epivir vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Epivir

Če ste sladkorni bolnik, upoštevajte, da vsak odmerek (150 mg = 15 ml) vsebuje 3 g sladkorja. Zdravilo Epivir vsebuje saharozo. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ste občutljivi na nekatere sladkorje, se pred jemanjem zdravila Epivir posvetujte z zdravnikom. Saharosa ima lahko škodljiv učinek na zobe.

Zdravilo Epivir vsebuje tudi konzervanse (*parahidroksibenzoate*), ki lahko povzročijo alergijske reakcije (možne so zapoznele reakcije).

Zdravilo Epivir vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 39 mg natrija v 15 ml. To je enako 1,95 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo Epivir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo Epivir se lahko jemlje s hrano ali brez.

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

Zdravilo Epivir pomaga nadzorovati vaše stanje. Morate ga jemati vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Lahko pa, da se bodo razvile druge okužbe ali bolezni povezane z okužbo s HIV.

Bodite v stiku z zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Epivir brez zdravnikovega nasveta.

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg

Običajni odmerek zdravila Epivir je 30 ml (300 mg) na dan. Odmerek se lahko jemlje kot 15 ml (150 mg) dvakrat na dan (z razmikom približno 12 ur med obema odmerkoma) ali kot 30 ml (300 mg) enkrat na dan.

Otroci, od treh mesecev starosti, ki tehtajo manj kot 25 kg

Odmerek je odvisen od telesne mase otroka. Običajni odmerek zdravila Epivir je 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dvakrat na dan (z razmikom približno 12 ur med obema odmerkoma) ali 1 ml/kg (10 mg/kg) enkrat na dan.

Da boste natančno odmerili odmerek vašega zdravila, uporabite ovojnini priloženo peroralno odmerno brizgo.

1. Iz odmerne brizge/nastavka odstranite plastični ovoj.
2. Odstranite nastavek iz odmerne brizge.
3. **Odstranite zamašek plastenke in ga varno shranite.**
4. Trdno držite plastenko. **Potisnite plastični nastavek v vrat plastenke.**
5. **Odmerno brizgo trdno vstavite v nastavek.**

6. Obrnite zgornjo stran plastenke navzdol.
7. **Izlecite bat odmerne brizge** dokler odmerne brizge ne napolnite s prvim delom vašega celotnega odmerka.
8. Obrnite plastenko v pravilen pokončen položaj. **Odstranite odmerno brizgo** iz nastavka.
9. **Odmerno brizgo vstavite v usta** s konico brizge v smeri proti licem. **Počasi pritiskajte na bat** in si s tem vzemite potreben čas, da lahko zdravilo pogoltnete. **Ne pritiskajte premočno in ne izpraznite tekočine prehitro v žrelo**, ker se lahko zadušite.
10. **Postopek opisan pod zap. št. od 5 do 9 ponavljajte** na enak način, dokler ne vzamete vašega celotnega odmerka. *Na primer če je vaš odmerek 15 ml, morate vzeti eno in pol napolnjeno brizgo z zdravilom.*
11. **Odmerno brizgo odstranite** in jo temeljito **sperite** s čisto vodo. Pred ponovno uporabo mora biti popolnoma suha.
12. **Plastenko dobro zaprite s pokrovčkom**, pri tem pa pustite plastični nastavek na mestu.

Peoralno raztopino zavržite en mesec po prvem odprtju.

Če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, vam bodo odmerek morda spremenili.

Posvetujte se z zdravnikom, če se to nanaša na vas ali vašega otroka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Epivir, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila Epivir.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščeni odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se zdravite zaradi okužbe s HIV, je včasih težko reči ali je simptom neželeni učinek zdravila Epivir ali drugih zdravil, ki jih tudi jemljete, ali je to posledica same bolezni. **Zato je zelo pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Poleg neželenih učinkov zdravila Epivir, ki so navedeni spodaj, se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge motnje.

Pomembno je, da preberete spodnje informacije v razdelku »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- glavobol,
- občutek slabosti (*navzea*),
- bruhanje,
- driska,
- bolečine v želodcu,
- utrujenost, pomanjkanje energije,

- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje,
- bolečine v mišicah in neudobje,
- bolečine v sklepih,
- težave s spanjem (*nespečnost*),
- kašelj,
- draženje in izcedek iz nosu,
- kožni izpuščaj,
- izpadanje las (*alopecija*).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 100** bolnikov:

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zmanjšanje števila krvnih celic, ki so pomembne pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1000** bolnikov:

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- razpad mišičnega tkiva,
- vnetje (*hepatitis*).

Redek neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi),
- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

Zelo redki neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- nesposobnost kostnega mozga proizvajati nove rdeče krvne celice (*čista aplazija rdečih krvnih celic*).

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Epivir lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) imajo oslabele imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost, za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, se jim lahko razplamtijo stare, prikrte okužbe in povzročijo znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema, s tem da se organizem zopet prične boriti proti tem okužbam.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava telesna tkiva).

Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če se vam pojavijo znaki okužbe medtem ko jemljete zdravilo Epivir:

se takoj posvetujte z zdravnikom. Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe, brez zdravnikovega nasveta.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja, pri bolnikih:

- ki so prejeli kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje,
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila imenovana kortikosteroidi,
- ki uživajo alkohol,
- ki imajo oslabil imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno težo.

Znaki osteonekroze so:

- togost sklepov,
- bolečine (še posebej v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku.

Zavržite en mesec po prvem odprtju.

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Učinkovina je lamivudin.

Peroralna raztopina vsebuje naslednje druge sestavine: sladkor (saharoza 3 g/15 ml), metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, brezvodna citronska kislina, natrijev citrat, propilenglikol, voda, umetni aroma jagode in banane.

To zdravilo vsebuje 300 mg propilenglikola v vsakih 15 ml.

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

Zdravilo Epivir peroralna raztopina je na voljo v belih polietilenskih plastenkah, ki vsebujejo 240 ml raztopine. Škatlici je priložena peroralna odmerna brizga in nastavek za brizgo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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@viihealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIV HIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV.
Tel: + 371 80205045

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete *lamivudin*

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir
3. Kako jemati zdravilo Epivir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Epivir
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Epivir se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in otrocih.

Učinkovina v zdravilu Epivir je lamivudin. Zdravilo Epivir je protivirusno zdravilo. Sodi v skupino zdravil, ki se imenuje *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (ZNRT)*.

Zdravilo Epivir ne pozdravi popolnoma okužbe z virusom HIV, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poleg tega tudi poveča število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki opravljajo pomembno vlogo v boju z okužbo.

Na zdravljenje z zdravilom Epivir se ne odzove vsak na enak način. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

- če ste **alergični** na lamivudin ali katerokoli sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).

Posvetujte se z zdravnikom, če mislite, da se to nanaša na vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, so bolj ogroženi zaradi resnih neželenih učinkov. Bodite pozorni na dodatna tveganja:

- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če ste okuženi z virusom hepatitisa B, ne prenehajte z jemanjem zdravila Epivir brez zdravnikovega navodila, kajti hepatitis se lahko ponovi),

- če imate **prekomerno telesno težo** (še posebej, če ste ženska),
- če imate **težave z ledvicami**, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek.

Posvetujte se z zdravnikom, če se karkoli od tega nanaša na vas. Medtem ko jemljete vaše zdravilo, boste morda potrebovali dodatne preglede, vključno s krvnimi preiskavami. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Medtem ko jemljete zdravilo Epivir, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.

Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša.

Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Druga zdravila in zdravilo Epivir

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera druga zdravila, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Ne pozabite povedati zdravniku ali farmacevtu, če boste začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo Epivir.

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Epivir:

- zdravila (večinoma raztopine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol), če se jemljejo redno,
- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uporabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV ali okužb s hepatitisom B**),
- emtricitabin (uporablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**),
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**,
- kladribin (uporablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

Povejte zdravniku, če se zdravite s katerimkoli od teh zdravil.

Nosečnost

Če ste noseči, če postanete noseči ali če načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom o tveganjih in koristih jemanja zdravila Epivir za vas in vašega otroka.

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku.

Če ste zdravilo Epivir jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojeti otrok, kajti okužba z virusom HIV se lahko z mlekom prenese na otroka.

Majhna količina sestavin zdravila Epivir lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo Epivir vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Epivir vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Epivir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Tableto pogoltnite celo z nekaj vode. Zdravilo Epivir se lahko jemlje s hrano ali brez.

Če ne morete pogoltniti celih tablet, jih lahko zdrobite in vzamete skupaj z majhno količino hrane ali pijače ter vzemite celoten odmerek naenkrat.

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

Zdravilo Epivir pomaga nadzorovati vašo bolezen. Morate ga jemati vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Lahko pa, da se bodo razvile druge okužbe in bolezni povezane z okužbo s HIV.

Bodite v stiku z zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Epivir brez zdravnikovega nasveta.

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg:

Običajni odmerek je 300 mg tablete enkrat na dan.

Za zdravljenje otrok, od treh mesecev starosti, ki tehtajo manj kot 25 kg, je na voljo tudi jakost 150 mg zdravila Epivir tablete.

Zdravilo Epivir je na voljo tudi v obliki peroralne raztopine za zdravljenje otrok, starejših od treh mesecev in bolnikov, ki potrebujejo nižji odmerek, kot je običajno, ali ki tablet ne morejo jemati.

Če imate težave z ledvicami, se bo vaš odmerek morda spremenil.

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se to nanaša na vas.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Epivir, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila Epivir.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščeni odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se zdravite zaradi okužbe s HIV, je včasih težko reči ali je simptom neželeni učinek zdravila Epivir ali drugih zdravil, ki jih tudi jemljete, ali je to posledica same bolezni. **Zato je zelo pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Poleg neželenih učinkov zdravila Epivir, ki so navedeni spodaj, se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge motnje.

Pomembno je, da preberete spodnje informacije v razdelku »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- glavobol,
- občutek slabosti (*navzea*),
- bruhanje,
- driska,
- bolečine v želodcu,
- utrujenost, pomanjkanje energije,
- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje,
- bolečine v mišicah in neudobje,
- bolečine v sklepih,
- težave s spanjem (*insomnija*),
- kašelj,
- draženje in izcedek iz nosu,
- kožni izpuščaji,
- izpadanje las (*alopecija*).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 100** bolnikov:

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zmanjšanje števila krvnih celic, ki so pomembne pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1000** bolnikov:

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- razpad mišičnega tkiva,
- vnetje (*hepatitis*).

Redek neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi),
- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

Zelo redek neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- nesposobnost kostnega mozga proizvajati nove rdeče krvne celice (*čista aplazija rdečih krvnih celic*).

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Epivir, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovano okužbo s HIV (AIDS-om) imajo oslabeled imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost, za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, se jim lahko razplamtijo stare, prikrita okužbe in povzročijo znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema, s tem da se organizem zopet prične boriti proti tem okužbam.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava telesna tkiva). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če dobite znake okužbe, medtem ko jemljete zdravilo Epivir:

se takoj posvetujte z zdravnikom. Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe, brez zdravnikovega nasveta.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja pri bolnikih:

- ki so prejeli kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje,
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila imenovana kortikosteroidi,
- ki uživajo alkohol,
- ki imajo oslabeled imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno težo.

Znaki osteonekroze so:

- togost sklepov,
- bolečine (še posebej v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Učinkovina je lamivudin.

Tablete vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (brez glutena), magnezijev stearat.

Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid, črni železov oksid (E172), makrogol, polisorbit 80.

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

Zdravilo Epivir 300 mg filmsko obložene tablete je na voljo v belih polietilenskih plastenkah ali pretisnih omotih, ki vsebujejo 30 tablet. Filmsko obložene tablete so sive barve, v obliki diamanta, na eni strani imajo oznako 'GXEJ7'.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.