BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine.

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet.

Witte, diamantvormige tabletten met een breukgleuf en op beide zijden gegraveerd met “GX CJ7”.

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet.

Grijs, diamantvormig en aan één kant gegraveerd met “GX EJ7”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epivir is geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van humaan immunodeficiëntie virus (hiv)-geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

Epivir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, wordt geadviseerd om de tablet(ten) heel door te slikken zonder ze fijn te maken.

Epivir is ook beschikbaar als drank voor kinderen ouder dan 3 maanden met een lichaamsgewicht van minder dan 14 kg en voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken (zie rubriek 4.4).
Patiënten die wisselen tussen lamivudine drank en lamivudine tabletten moeten de doseringsaanbevelingen opvolgen die specifiek bij de formulering horen (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten ook worden fijngemaakt en met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof worden vermengd. Daarna moet het gehele mengsel onmiddellijk ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

De aanbevolen dosering voor Epivir is 300 mg per dag. Dit kan toegediend worden als 150 mg tweemaal daags of 300 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

De tablet van 300 mg is enkel geschikt voor het eenmaal daagse regime.

Kinderen (met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg):

Het wordt aanbevolen om Epivir tabletten te doseren volgens een indeling op lichaamsgewicht.

Kinderen met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg tot < 25 kg: de aanbevolen dosering is 225 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) in de ochtend en 150 mg (een hele 150 mg tablet) in de avond of als 225 mg (anderhalve 150 mg tablet) eenmaal per dag.

Kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot < 20 kg: de aanbevolen dosering is 150 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) tweemaal daags of als 150 mg (een hele 150 mg tablet) eenmaal daags.

Kinderen vanaf 3 maanden oud: omdat een nauwkeurige dosering bij deze patiëntengroep niet kan worden bereikt met de 300 mg tabletformulering zonder breukstreep, wordt het aanbevolen om de Epivir 150 mg tablet met breukstreep te gebruiken en de overeenkomstige aanbevolen aanwijzingen voor de dosering op te volgen.

Kinderen jonger dan 3 maanden: de beperkte beschikbare gegevens zijn onvoldoende om specifieke voorstellen voor een aanbevolen dosering te kunnen doen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags regime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen: er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Bijzondere zorg wordt bij deze leeftijdsgroep echter geadviseerd vanwege veranderingen die met de leeftijd samenhangen, zoals de afname in de nierfunctie en veranderingen in hematologische parameters.

Verminderde nierfunctie: lamivudinespiegels zijn verhoogd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie door een afgenomen klaring. Bij patiënten van wie de creatinineklaring kleiner is dan 30 ml/min moet de dosis worden aangepast (zie tabel). Hierbij moet gebruik worden gemaakt van Epivir drank.

Doseringsaanbevelingen – volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

Creatinineklaring (ml/min)	**Startdosering**	**Onderhoudsdosering**
≥ 50	300 mg of 150 mg	300 mg eenmaal daags of 150 mg tweemaal daags

30 - < 50	150 mg	150 mg eenmaal daags
< 30 Omdat het nodig is om een dosis lager dan 150 mg te geven wordt het gebruik van de drank aanbevolen		
15 - < 30	150 mg	100 mg eenmaal daags
5 - < 15	150 mg	50 mg eenmaal daags
< 5	50 mg	25 mg eenmaal daags

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lamivudine bij kinderen met een verminderde nierfunctie. Op grond van de veronderstelling dat de creatinineklaring en lamivudineklaring bij kinderen en volwassenen op dezelfde manier correleren, wordt aanbevolen dat de dosering voor kinderen met een verminderde nierfunctie in dezelfde verhouding wordt verlaagd als bij volwassenen. De Epivir 10 mg/ml drank kan de meest geschikte formulering zijn om de aanbevolen dosering te bereiken bij kinderen met een verminderde nierfunctie, die 3 maanden of ouder zijn en minder dan 25 kg wegen.

Doseringsaanbevelingen – kinderen in de leeftijd van drie maanden of ouder en met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg:

Creatinineklaring (ml/min)	**Startdosering**	**Onderhoudsdosering**
≥ 50	10 mg/kg of 5 mg/kg	10 mg/kg eenmaal daags of 5 mg/kg tweemaal daags
30 - < 50	5 mg/kg	5 mg/kg eenmaal daags
15 - < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg eenmaal daags
5 - < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg eenmaal daags
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg eenmaal daags

Verminderde leverfunctie: gegevens van patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door de leverfunctiestoornis. Op grond van deze gegevens is het niet noodzakelijk om de dosering bij patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen aan te passen tenzij dit gepaard gaat met een nierfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epivir wordt niet aanbevolen als monotherapie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie is de terminale plasma-halfwaardetijd van lamivudine toegenomen door een afgenomen klaring. De dosering moet daarom aangepast worden (zie rubriek 4.2).

Triple nucleoside-therapie

Er zijn meldingen gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en vroeg optreden van resistentie, zowel wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofovirdisoproxilfumaraat en abacavir als wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine als eenmaaldaagse dosering.

Opportunistische infecties

Patiënten die Epivir of een andere antiretrovirale therapie krijgen blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met hiv-geassocieerde ziekten.

Pancreatitis

Gevallen van pancreatitis zijn zelden waargenomen. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de antiretrovirale behandeling of aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met Epivir moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen/symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden, die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen zijn gevallen van mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie *(combination antiretroviral therapy – CART)* wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle symptomen van een ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Leverziekte

Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en HBV, is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Zeffix.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van Epivir wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, daar het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis (zie Zeffix SmPC).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er bewijs is voor een verergering van de leverziekte bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

In een studie die is uitgevoerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 ARROW studie) zijn lagere percentages virologische suppressie en vaker voorkomende virale resistentie gemeld bij kinderen die werden behandeld met de Epivir drank vergeleken met kinderen die de tabletformulering kregen. Waar mogelijk moet bij voorkeur de tabletformulering bij kinderen gebruikt worden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Geneesmiddeleninteracties

Epivir dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met andere lamivudine-bevattende geneesmiddelen en ook niet met emtricitabine-bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De waarschijnlijkheid van metabole interacties is klein door een beperkt metabolisme, beperkte plasma-eiwitbinding en een bijna volledige renale klaring.

Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg, resulteert in een 40% toename van de blootstelling aan lamivudine door de trimethoprim-component; de sulfamethoxazol-component vertoont geen interactie. Een aanpassing van de dosering van lamivudine is echter niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2). Lamivudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Indien gelijktijdige toediening is gerechtvaardigd moeten de patiënten klinisch worden gevolgd. Gelijktijdige toediening van lamivudine met hoge doses co-trimoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.

De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend moet in beschouwing worden genomen, in het bijzonder als de voornaamste eliminatieweg een actieve renale secretie is via het organische kationentransportsysteem, zoals bijvoorbeeld bij trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine en cimetidine) worden slechts gedeeltelijk via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen geen interactie met lamivudine. De nucleoside-analogen (bijv. didanosine) worden net zoals zidovudine niet via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen waarschijnlijk geen interactie met lamivudine.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een lichte toename in C_{max} (28%) van zidovudine waargenomen, echter de totale blootstelling (AUC) wordt niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

Vanwege de gelijksoortigheid mag Epivir niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine-analogen, zoals emtricitabine. Bovendien mag Epivir niet gebruikt worden met andere lamivudinebevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Aangezien CYP3A niet is betrokken bij het metabolisme van lamivudine is het onwaarschijnlijk dat interacties plaatsvinden met geneesmiddelen die via dit systeem (zoals proteaseremmers) worden gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine drank resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine (AUC_{∞}) met respectievelijk 14%, 32% en 36% en van de C_{max} van lamivudine met respectievelijk 28%, 52% en 55%. Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Epivir met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en daarmee het risico op verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden.

Dieronderzoeken met lamivudine lieten een toename in vroege embryonale sterfte zien bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Bij de mens is het optreden van overdracht van lamivudine via de placenta aangetoond.

Meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters wijzen niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit van Epivir. Epivir kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch gezien noodzakelijk is. Op basis van deze gegevens is het risico op misvorming bij de mens onwaarschijnlijk.

Bij patiënten die eveneens geïnfecteerd zijn met hepatitis en met lamivudine behandeld worden en die vervolgens zwanger worden, dient overwogen te worden dat de hepatitis terug kan keren bij het staken van de lamivudinebehandeling.

Mitochondriale disfunctie:
Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij baby's die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Na orale toediening wordt lamivudine in de moedermelk uitgescheiden in concentraties die gelijk zijn aan de concentraties die in het serum worden aangetroffen. Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren toonde aan dat lamivudine geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Epivir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, patiënten moet verteld worden dat malaise en vermoeidheid zijn gerapporteerd bij behandeling met lamivudine (zie rubriek 4.8). De klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van lamivudine moeten worden meegenomen bij de overweging of de patiënt in staat is om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling van de hiv-ziekte met Epivir. Bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Soms: neutropenie en anemie (beiden soms ernstig), trombocytopenie
Zeer zelden: zuivere rodebloedcelaplasie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer zelden: lactaatacidose

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, slapeloosheid
Zeer zelden: perifere neuropathie (of paresthesie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: hoesten, neusklachten

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree
Zelden: pancreatitis, verhoging van serumamylasespiegels

Lever- en galaandoeningen
Soms: tijdelijke verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT)
Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag, alopecia
Zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: artralgie, spieraandoeningen
Zelden: rabdomyolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid, malaise, koorts

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

1.206 met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatrische personen die een een- of tweemaal daagse dosering kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaantoxiciteit. Er zijn geen specifieke tekenen of symptomen geïdentificeerd na een acute overdosis met lamivudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gemonitord en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside-analogen, ATC-code: J05AF05.

Werkingsmechanisme

Lamivudine is een nucleoside-analoog die actief is tegen het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) en het hepatitis-B-virus (HBV). Het wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve stof lamivudine 5'-trifosfaat. Het belangrijkste werkingsmechanisme berust op chain termination van de virale reverse transcriptie. Het trifosfaat is een selectieve remmer van de hiv-1 en hiv-2 replicatie *in vitro*; het is ook actief tegen zidovudine-resistente klinische isolaten van hiv. Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine, nevirapine en zidovudine).

Resistentie

Lamivudineresistentie van hiv-1 omvat de ontwikkeling van een M184V-aminozuur-verandering vlakbij de actieve plaats voor de virale reverse-transcriptase (RT). Deze variant komt voor zowel *in vitro* als bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verlaagd viraal replicatievermogen. *In vitro* studies geven aan dat zidovudine-resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden voor lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onbepaald.

In vitro gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite zeer beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

Kruisresistentie door de M184V RT is beperkt binnen de klasse van nucleoside-remmers van antiretrovirale middelen. Zidovudine en stavudine behouden hun antivirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1. Abacavir behoudt zijn antivirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1 die enkel de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant toont een minder dan viervoudige vermindering in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. *In vitro* gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen volgens de gebruikte methodologie variëren.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor de lymfocyt en monocyt-macrofaag cellijnen en voor verschillende beenmerg stamcellen *in vitro.*

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de hiv-1 viruslast en een toename van het aantal CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie van lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico op de verdere ontwikkeling van de ziekte en mortaliteit.

Gegevens uit klinische studies tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van zidovudine-resistente isolaten vertraagt bij individuen die niet eerder een antivirale therapie hebben ontvangen.

Lamivudine wordt wijd gebruikt als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere anti-retrovirale middelen van dezelfde klasse (nucleoside reverse-transcriptaseremmers) of van andere klasses (proteaseremmers, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers).

Bewijsmateriaal verkregen uit klinische studies met pediatrische patiënten die lamivudine met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen toegediend (abacavir, nevirapine/efavirenz of zidovudine) heeft aangetoond dat het bij pediatrische patiënten waargenomen resistentieprofiel vergelijkbaar is met dat bij volwassenen in termen van de gedetecteerde genotypische substituties en hun relatieve frequentie.

Kinderen die in klinische studies lamivudine drank gelijktijdig kregen met andere antiretrovirale dranken ontwikkelden frequenter virale resistentie dan kinderen die tabletten kregen (zie de beschrijving van de klinische ervaring in de pediatrische populatie (ARROW studie) en rubriek 5.2).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat is zowel effectief bij niet eerder antiretroviraal behandelde patiënten als bij patiënten met virussen die M184V-mutaties hebben.

De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van het hiv voor lamivudine en de klinische respons voor lamivudine-bevattende therapie wordt verder onderzocht.

Lamivudine is met een dosis van 100 mg eenmaal daags ook doeltreffend bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische HBV-infectie (voor details van de klinische studies, zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van Zeffix). Echter, bij de behandeling van een hiv-infectie is enkel een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) doeltreffend bevonden.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met hiv die ook geïnfecteerd waren met HBV.

Eenmaal daagse dosering (300 mg eenmaal daags): een klinische studie heeft geen inferioriteit aangetoond tussen Epivir eenmaaldaagse en Epivir tweemaaldaagse regimes. Deze resultaten zijn verkregen in een antiretroviraal-naïeve populatie, die voornamelijk bestond uit asymptomatische hiv-patiënten (CDC stadiumA).

Pediatrische patiënten: binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder meer een eenmaal daagse vs een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 weken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Virologische respons gebaseerd op een plasma hiv-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)

	Tweemaal daags N (%)	**Eenmaal daags N (%)**
Week 0 (na ≥ 36 weken behandeling)		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
Week 48		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
Week 96		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie personen hadden een ondetecteerbare viral load en één persoon had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze niet-inferieur is aan de tweemaal daags gedoseerde groep op basis van de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteits marge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die allemaal ruim binnen deze niet-inferioriteitsmarge vielen. Subgroep analyses waarbij getest werd op heterogeniteit van eenmaal vs tweemaal daags toonden geen significant effect aan door geslacht, leeftijd of viral load bij de randomisatie. De conclusies ondersteunen niet-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

Ten tijde van de randomisatie voor eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse dosering (week 0) hadden die patiënten die tabletformuleringen hadden gekregen een hogere mate van suppressie van de viral load dan diegenen die op enig moment een formulering van welke oplossing dan ook hadden gekregen. Deze verschillen zijn waargenomen in elke verschillende bestudeerde leeftijdsgroep. Dit verschil in de mate van suppressie tussen tabletten en oplossingen hield aan tot en met week 96 met een eenmaaldaagse dosering.

Percentages personen in de eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse abacavir+lamivudine randomisatie in ARROW met plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: subgroepanalyse per formulering

	Tweemaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)	Eenmaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)
Week 0 (na 36 weken behandeling)		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	236/305 (77)	222/305 (73)
Week 96		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	221/300 (74)	213/301 (71)

Er werden genotypische resistentie-analyses uitgevoerd op monsters met een plasma hiv-1 RNA >1000 kopieën/ml. Er werden meer gevallen van resistentie gedetecteerd bij patiënten die de lamivudine oplossing hadden gekregen, in combinatie met andere antiretrovirale oplossingen, vergeleken met patiënten die vergelijkbare doseringen in tabletformuleringen hadden gekregen. Dit is consistent met de lagere mate van antivirale suppressie die bij deze patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85%. Na orale toediening is de gemiddelde tijd (t_{max}) die nodig is om de maximale serumconcentratie (C_{max}) te bereiken ongeveer een uur. Gebaseerd op gegevens uit een studie bij gezonde vrijwilligers en bij therapeutische doseringen van 150 mg tweemaal daags, bedroegen de gemiddelde (variabiliteitscoëfficiënt: CV) "steady state" C_{max} en C_{min} van lamivudine in het plasma respectievelijk 1,2 microgram/ml (24%) en 0,09 microgram/ml (27%). De gemiddelde (CV) AUC voor lamivudine over een doseringsinterval van 12 uur is 4,7 microgram.u/ml (18%). Bij een therapeutische dosering van 300 mg eenmaal daags bedragen de gemiddelde (CV) "steady state" C_{max} en C_{min} en 24 uurs AUC respectievelijk 2,0 microgram/ml (26%), 0,04 microgram/ml (34%) en 8,9 microgram.u/ml (21%).

De 150 mg tablet is bioequivalent en dosis-proportioneel met de 300 mg tablet wat betreft de AUC_{∞}, C_{max}, en t_{max}. Toediening van Epivir tabletten is bioequivalent aan Epivir drank wat betreft de AUC_{∞} en de C_{max} bij volwassenen.Verschillen in absorptie zijn waargenomen bij volwassen en pediatrische patiënten (zie Speciale patiëntengroepen).

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteert in een vertraging van de t_{max} en een verlaging van de C_{max} (afname van 47%). De mate waarin lamivudine wordt geabsorbeerd (gebaseerd op de AUC) wordt echter niet beïnvloed.

Het is niet te verwachten dat toediening van fijngemaakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof impact heeft op de farmaceutische kwaliteit, en daarom is niet te verwachten dat dit het klinische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens in de veronderstelling dat de patiënt de tablet volledig fijnmaakt, voor 100% overbrengt in het voedsel of de vloeistof, en dit onmiddellijk inneemt.

Tegelijkertijd toedienen van zidovudine resulteert in een 13% toename in de blootstelling aan zidovudine en een 28% toename in piekplasmaconcentraties. Dit wordt niet van betekenis geacht voor de veiligheid van patiënten en doseringsaanpassingen zijn derhalve niet nodig.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume 1,3 l/kg te zijn. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg, die voornamelijk via de nieren plaatsvindt (>70%) via organisch kationentransport.

Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en het bindt beperkt aan het voornaamste plasma-eiwitalbumine (<16%-36% aan serumalbumine in *in vitro* studies).

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en de cerebrospinale vloeistof (CSV) bereikt. De gemiddelde verhouding CSV/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12. De werkelijke mate van doordringing of de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

Biotransformatie

De plasma-lamivudine-halfwaardetijd is na orale toediening 18 tot 19 uur en de actieve stof, intracellulair lamivudine trifosfaat, heeft in cellen een verlengde terminale halfwaardetijd (16 tot 19 uur). Bij 60 gezonde volwassen vrijwilligers is aangetoond dat 300 mg Epivir eenmaal daags bij steady-state farmacokinetisch equivalent is aan 150 mg Epivir tweemaal daags met betrekking tot de AUC_{24} en C_{max} van het intracellulaire trifosfaat.

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd geklaard via renale excretie.
De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties van lamivudine met andere geneesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de geringe plasma-eiwitbinding.

Eliminatie

Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Een aanbevolen doseringsregime voor patiënten met een creatinineklaring onder de 50 ml/min is weergegeven in de doseringsrubriek (zie rubriek 4.2).

Een interactie met trimethoprim, een bestanddeel van co-trimoxazol, veroorzaakt bij therapeutische doses een 40% toename in de blootstelling aan lamivudine.
Een doseringsaanpassing is niet noodzakelijk, tenzij de patiënt ook een verminderde nierfunctie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.2). Toediening van co-trimoxazol met lamivudine aan patiënten met verminderde nierfunctie moet zorgvuldig worden beoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten: de absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (ongeveer 58-66%) was verminderd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen leverde het gelijktijdig toedienen van tabletten met andere antiretrovirale tabletten een hogere plasma-lamivudine AUC_{∞} en C_{max} op dan het gelijktijdig toedienen van drank met andere antiretrovirale dranken. Kinderen die lamivudine drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-lamivudine blootstelling binnen het waardenbereik dat bij volwassenen is waargenomen. Kinderen die lamivudine orale tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-lamivudine blootstelling dan kinderen die de drank krijgen omdat hogere mg/kg doseringen met de tabletformulering worden toegediend en de tabletformulering een hogere biologische beschikbaarheid heeft (zie rubriek 4.2). Pediatrische farmacokinetiekstudies met zowel de drank als de tablet-formulering hebben aangetoond

dat eenmaal daagse dosering een AUC_{0-24} geeft die equivalent is aan een tweemaal daagse dosering van dezelfde totale dagelijkse dosis.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan drie maanden. In neonaten van 1 week oud is de klaring van oraal lamivudine minder dan bij pediatrische patiënten, hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van een onvolgroeide nierfunctie en een variabele absorptie. Teneinde een vergelijkbare blootstelling te krijgen voor volwassenen en kinderen is een geschikte dosering bij neonaten daarom 4 mg/kg/dag. Schattingen van de glomerulaire filtratie suggereren dat om een overeenkomstige blootstelling bij volwassenen en kinderen te krijgen, een geschikte dosis voor kinderen vanaf 6 weken 8 mg/kg/dag zou zijn.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Samenvatting van de steady-state plasma-lamivudine AUC (0-24) (microgram.uur/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

Studie	Leeftijdsgroep	Lamivudine 8mg/kg eenmaaldaagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Lamivudine 4 mg/kg tweemaaldaagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Eenmaal versus tweemaal daags Vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-lamivudine AUCs (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 10,31 (6,26, 17,0) microgram.uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 9,24 (4,66, 18,3) microgram.uur/ml bij de tweemaal daagse dosering.

Zwangerschap: na orale toediening was de farmacokinetiek van lamivudine in de late zwangerschap vergelijkbaar met die van niet-zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies bij dieren gaf toediening van lamivudine in zeer hoge dosering geen belangrijke orgaantoxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met zo nu en dan een afname in levergewicht. Klinisch relevante effecten waren een reductie in het aantal rode bloedlichamen en neutropenie.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muis-lymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch in doses die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 40-50 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaconcentraties. Aangezien de *in vitro* mutagene activiteit van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in vivo* tests kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico betekent voor patiënten die behandeling ondergaan.

Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat bij foetussen, die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen en toonde aan dat er bewijs is voor meer telomeerverkorting dan bij diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

De langetermijn resultaten van carcinogeniteitstudies bij ratten en muizen lieten geen enkele voor de mens relevante carcinogene potentie zien.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is aangetoond dat lamivudine geen effect had op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumzetmeelglycollaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Hypromellose (E 464)
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol
Polysorbaat 80

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumzetmeelglycollaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Hypromellose (E 464)
Titaniumdioxide (E 171)
Zwart ijzeroxide (E 172)
Macrogol
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

HDPE fles: 5 jaar

PVC/aluminium blister verpakking: 2 jaar

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

HDPE fles: 3 jaar

PVC/aluminium blister verpakking: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

HDPE flessen met een door kinderen moeilijk te openen sluiting of PVC/aluminium blisterverpakkingen die elk 60 tabletten bevatten.

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

HDPE flessen met een door kinderen moeilijk te openen sluiting of PVC/aluminium blisterverpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

EU/1/96/015/001 (Fles)
EU/1/96/015/004 (Blisterverpakking)

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

EU/1/96/015/003 (Fles)
EU/1/96/015/005 (Blisterverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 augustus 1996
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2006

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2001
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 10 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml van de drank bevat 10 mg lamivudine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis van 15 ml bevat:
3 g sucrose
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Propylparahydroxybenzoaat (E 216)
300 mg propyleenglycol (E 1520)
39 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epivir is geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van humaan immunodeficiëntie virus (hiv)-geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

Epivir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Epivir is ook beschikbaar als tablet voor patiënten die ten minste 14 kg wegen (zie rubriek 4.4).

Patiënten die wisselen tussen lamivudine tabletten en lamivudine drank moeten de doseringsaanbevelingen opvolgen die specifiek bij de formulering horen (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken kan/kunnen de tablet/tabletten worden fijngemaakt en worden toegevoegd aan een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof, wat vervolgens onmiddellijk moet worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

De aanbevolen dosering voor Epivir is 300 mg per dag. Dit kan toegediend worden als 150 mg (15 ml) tweemaal daags of 300 mg (30 ml) eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Kinderen (met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg):

Kinderen vanaf 1 jaar oud: de aanbevolen dosering is 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tweemaal daags of 1 ml/kg (10 mg/kg) eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Kinderen vanaf drie maanden tot een jaar oud: de aanbevolen dosering is 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tweemaal daags. Als een tweemaal daags regime niet haalbaar is, kan een eenmaal daags regime (10 mg/kg/dag) worden overwogen. Er moet rekening mee worden gehouden dat gegevens over het eenmaal daags regime in deze patiëntengroep zeer beperkt zijn (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

Kinderen jonger dan 3 maanden: de beperkte beschikbare gegevens zijn onvoldoende om specifieke voorstellen voor een aanbevolen dosering te kunnen doen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags regime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen: er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Bijzondere zorg wordt bij deze leeftijdsgroep echter geadviseerd vanwege veranderingen die met de leeftijd samenhangen, zoals de afname in de nierfunctie en veranderingen in hematologische parameters.

Verminderde nierfunctie: lamivudinespiegels zijn verhoogd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie door een afgenomen klaring. De dosis moet daarom worden aangepast (zie tabellen).

Doseringsaanbevelingen – volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

Creatinineklaring (ml/min)	**Startdosering**	**Onderhoudsdosering**
≥50	300 mg (30 ml) of 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) eenmaal daags of 150 mg (15 ml) tweemaal daags
30-<50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) eenmaal daags
15-<30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) eenmaal daags
5-<15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) eenmaal daags
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) eenmaal daags

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lamivudine bij kinderen met een verminderde nierfunctie. Op grond van de veronderstelling dat de creatinineklaring en lamivudineklaring bij kinderen en volwassenen op dezelfde manier correleren wordt aanbevolen dat de dosering voor kinderen met een verminderde nierfunctie in dezelfde verhouding wordt verlaagd als bij volwassenen. De Epivir 10 mg/ml drank kan de meest geschikte formulering zijn om de aanbevolen dosering te bereiken bij kinderen met een verminderde nierfunctie, die 3 maanden of ouder zijn en minder dan 25 kg wegen.

Doseringsaanbevelingen – kinderen in de leeftijd van 3 maanden of ouder en met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg:

Creatinineklaring (ml/min)	**Startdosering**	**Onderhoudsdosering**
≥50	10 mg/kg of 5 mg/kg	10 mg/kg eenmaal daags of 5 mg/kg tweemaal daags
30-<50	5 mg/kg	5 mg/kg eenmaal daags
15-<30	5 mg/kg	3,3 mg/kg eenmaal daags
5-<15	5 mg/kg	1,6 mg/kg eenmaal daags
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg eenmaal daags

Verminderde leverfunctie: gegevens van patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door de leverfunctiestoornis. Op grond van deze gegevens is het niet noodzakelijk om de dosering bij patiënten met matige tot ernstige vormen van leverfunctiestoornissen aan te passen tenzij dit gepaard gaat met een nierfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epivir wordt niet aanbevolen als monotherapie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie is de terminale plasma-halfwaardetijd van lamivudine toegenomen door een afgenomen klaring. De dosering moet daarom aangepast worden (zie rubriek 4.2).

Triple nucleoside therapie

Er zijn meldingen gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en vroeg optreden van resistentie, zowel wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofovirdisoproxilfumaraat en abacavir als wanneer lamivudine gecombineerd werd met tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine als eenmaaldaagse dosering.

Opportunistische infecties

Patiënten die Epivir of een andere antiretrovirale therapie krijgen, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met hiv-geassocieerde ziekten.

Pancreatitis

Gevallen van pancreatitis zijn zelden waargenomen. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de antiretrovirale behandeling of aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met Epivir moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen/symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, zijn gevallen van mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie *(combination antiretroviral therapy – CART)* wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle symptomen van een ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Leverziekte

Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en HBV, is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Zeffix.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van Epivir wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, daar het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis (zie Zeffix SmPC).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er bewijs is voor een verergering van de leverziekte bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Bevat 3 g sucrose per dosis (150 mg = 15 ml). Hier dient rekening mee gehouden te worden bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat. Deze kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 300 mg propyleenglycol per 15 ml.

Dit geneesmiddel bevat 39 mg natrium per 15 ml, overeenkomend met 1,95% van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

In een studie die is uitgevoerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 ARROW studie), zijn lagere percentages virologische suppressie en vaker voorkomende virale resistentie gemeld bij kinderen die werden behandeld met de Epivir drank vergeleken met kinderen die de tabletformulering kregen.

Bij voorkeur moet – waar mogelijk – bij kinderen een regime met alleen tabletten worden gebruikt. Epivir drank mag alleen gelijktijdig met sorbitolbevattende geneesmiddelen worden gebruikt als een regime met alleen tabletten niet kan worden toegepast en de voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, zoals een verminderde virologische suppressie. Een frequentere controle van de hiv-1 viruslast moet worden overwogen wanneer Epivir wordt gebruikt in combinatie met chronisch toegediende sorbitolbevattende geneesmiddelen [bijv. Ziagen drank]. Hoewel het niet is onderzocht, wordt een vergelijkbaar effect verwacht van andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol (zie rubriek 4.5)).

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Geneesmiddeleninteracties

Epivir dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met andere lamivudine-bevattende geneesmiddelen en ook niet met emtricitabine-bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De waarschijnlijkheid van metabole interacties is klein door een beperkt metabolisme, beperkte plasma-eiwitbinding en een bijna volledige renale klaring.

Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg, resulteert in een 40% toename van de blootstelling aan lamivudine door de trimethoprim-component; de sulfamethoxazol-component vertoont geen interactie. Een aanpassing van de dosering van lamivudine is echter niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2). Lamivudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Indien gelijktijdige toediening is gerechtvaardigd moeten de patiënten klinisch worden gevolgd. Gelijktijdige toediening van lamivudine met hoge doses co-trimoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.

De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend moet in beschouwing worden genomen, in het bijzonder als de voornaamste eliminatieweg een actieve renale secretie is via het organische kationen-transportsysteem, zoals bijvoorbeeld bij trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine en cimetidine) worden slechts gedeeltelijk via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen geen interactie met lamivudine. De nucleoside-analogen (bijv. didanosine) worden net als zidovudine niet via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen waarschijnlijk geen interactie met lamivudine.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een lichte toename in C_{max} (28%) van zidovudine waargenomen, echter de totale blootstelling (AUC) wordt niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

Vanwege de gelijksoortigheid mag Epivir niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine analogen, zoals emtricitabine. Bovendien mag Epivir niet gebruikt worden met andere lamivudinebevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Aangezien CYP3A niet is betrokken bij het metabolisme van lamivudine is het onwaarschijnlijk dat interacties plaatsvinden met geneesmiddelen die via dit systeem (zoals proteaseremmers) worden gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine drank resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine (AUC_{∞}) met respectievelijk 14%, 32% en 36% en van de C_{max} van lamivudine met respectievelijk 28%, 52% en 55%. Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Epivir met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en daarmee het risico op verticale overdracht

van hiv op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden.

Dieronderzoeken met lamivudine lieten een toename in vroege embryonale sterfte zien bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Bij de mens is het optreden van overdracht van lamivudine via de placenta aangetoond.

Meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters wijzen niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit van Epivir. Epivir kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch gezien noodzakelijk is. Op basis van deze gegevens is het risico op misvorming bij de mens onwaarschijnlijk.

Bij patiënten die eveneens geïnfecteerd zijn met hepatitis en met lamivudine behandeld worden en die vervolgens zwanger worden, dient overwogen te worden dat de hepatitis terug kan keren bij het staken van de lamivudinebehandeling.

Mitochondriale disfunctie:
Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij baby's die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Na orale toediening wordt lamivudine in de moedermelk uitgescheiden in concentraties die gelijk zijn aan de concentraties die in het serum worden aangetroffen. Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid
Onderzoek bij dieren toonde aan dat lamivudine geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Epivir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, patiënten moet verteld worden dat malaise en vermoeidheid zijn gerapporteerd bij behandeling met lamivudine (zie rubriek 4.8). De klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van lamivudine moeten worden meegenomen bij de overweging of de patiënt in staat is om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling van de hiv-ziekte met Epivir. Bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Soms: neutropenie en anemie (beiden soms ernstig), trombocytopenie

Zeer zelden: zuivere rodebloedcelaplasie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer zelden: lactaatacidose

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn, slapeloosheid
Zeer zelden: perifere neuropathie (of paresthesie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: hoesten, neusklachten

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree
Zelden: pancreatitis, verhoging van serumamylasespiegels

Lever- en galaandoeningen
Soms: tijdelijke verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT)
Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag, alopecia
Zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: artralgie, spieraandoeningen
Zelden: rabdomyolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid, malaise, koorts

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

1.206 met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatrische personen die een een- of tweemaal daagse dosering kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaantoxiciteit. Er zijn geen specifieke tekenen of symptomen geïdentificeerd na een acute overdosis met lamivudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gemonitord en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside-analogen, ATC-code: J05AF05.

Werkingsmechanisme

Lamivudine is een nucleoside-analoog die actief is tegen het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) en het hepatitis-B-virus (HBV). Het wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve stof lamivudine 5'-trifosfaat. Het belangrijkste werkingsmechanisme berust op chain termination van de virale reverse-transcriptie. Het trifosfaat is een selectieve remmer van de hiv-1 en hiv-2 replicatie *in vitro*; het is ook actief tegen zidovudine-resistente klinische isolaten van hiv. Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine, nevirapine en zidovudine).

Resistentie

Lamivudineresistentie van hiv-1 omvat de ontwikkeling van een M184V-aminozuur-verandering vlakbij de actieve plaats voor de virale reverse-transcriptase (RT). Deze variant komt voor zowel *in vitro* als bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagde gevoeligheid voor lamivudine en tonen *in vitro* een verlaagd viraal replicatievermogen. *In vitro* studies geven aan dat zidovudine-resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden voor lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onbepaald.

In vitro gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite zeer beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

Kruisresistentie door de M184V RT is beperkt binnen de klasse van nucleoside-remmers van antiretrovirale middelen. Zidovudine en stavudine behouden hun antivirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1. Abacavir behoudt zijn antivirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1 die enkel de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant toont een minder dan viervoudige vermindering in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet

bekend. *In vitro* gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen volgens de gebruikte methodologie variëren.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor de lymfocyt en monocyt-macrofaag cellijnen en voor verschillende beenmerg stamcellen *in vitro.*

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de hiv-1 viruslast en een toename van het aantal CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie van lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico op de verdere ontwikkeling van de ziekte en mortaliteit.

Gegevens uit klinische studies tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van zidovudine-resistente isolaten vertraagt bij individuen die niet eerder een antivirale therapie hebben ontvangen.

Lamivudine wordt wijd gebruikt als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere anti-retrovirale middelen van dezelfde klasse (nucleoside reverse-transcriptaseremmers) of van andere klasses (proteaseremmers, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers).

Bewijsmateriaal verkregen uit klinische studies met pediatrische patiënten die lamivudine met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen toegediend (abacavir, nevirapine/efavirenz of zidovudine) heeft aangetoond dat het bij pediatrische patiënten waargenomen resistentieprofiel vergelijkbaar is met dat bij volwassenen in termen van de gedetecteerde genotypische substituties en hun relatieve frequentie.

Kinderen die in klinische studies lamivudine drank gelijktijdig kregen met andere antiretrovirale dranken ontwikkelden frequenter virale resistentie dan kinderen die tabletten kregen (zie de beschrijving van de klinische ervaring in de pediatrische populatie (ARROW studie) en rubriek 5.2).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat is zowel effectief bij niet eerder antiretroviraal behandelde patiënten als bij patiënten met virussen die M184V-mutaties hebben.

De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van het hiv voor lamivudine en de klinische respons voor lamivudine-bevattende therapie wordt verder onderzocht.

Lamivudine is met een dosis van 100 mg eenmaal daags ook doeltreffend bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische HBV-infectie (voor details van de klinische studies, zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van Zeffix). Echter, bij de behandeling van een hiv-infectie is enkel een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) doeltreffend bevonden.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met hiv die ook geïnfecteerd waren met HBV.

Eenmaal daagse dosering (300 mg eenmaal daags): een klinische studie heeft geen inferioriteit aangetoond tussen Epivir eenmaaldaagse en Epivir tweemaaldaagse regimes. Deze resultaten zijn verkregen in een antiretroviraal-naïeve populatie, die voornamelijk bestond uit asymptomatische hiv-patiënten (CDC stadiumA).

Pediatrische patiënten: binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder meer een eenmaal daagse vs een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en

lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 weken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Virologische respons gebaseerd op een plasma hiv-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)

	Tweemaal daags N (%)	**Eenmaal daags N (%)**
Week 0 (na ≥ 36 weken behandeling)		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
Week 48		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
Week 96		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie personen hadden een ondetecteerbare viral load en één persoon had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze niet-inferieur is aan de tweemaal daags gedoseerde groep op basis van de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteits marge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die allemaal ruim binnen deze niet-inferioriteitsmarge vielen. Subgroep analyses waarbij getest werd op heterogeniteit van eenmaal vs tweemaal daags toonden geen significant effect aan door geslacht, leeftijd of viral load bij de randomisatie. De conclusies ondersteunen niet-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

Ten tijde van de randomisatie voor eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse dosering (week 0) hadden die patiënten die tabletformuleringen hadden gekregen een hogere mate van suppressie van de viral load dan diegenen die op enig moment een formulering van welke oplossing dan ook hadden gekregen. Deze verschillen zijn waargenomen in elke verschillende bestudeerde leeftijdsgroep. Dit verschil in de mate van suppressie tussen tabletten en oplossingen hield aan tot en met week 96 met een eenmaaldaagse dosering.

Percentages personen in de eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse abacavir+lamivudine randomisatie in ARROW met plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: subgroepanalyse per formulering

	Tweemaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)	Eenmaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)
Week 0 (na 36 weken behandeling)		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	236/305 (77)	222/305 (73)
Week 96		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	221/300 (74)	213/301 (71)

Er werden genotypische resistentie-analyses uitgevoerd op monsters met een plasma hiv-1 RNA >1000 kopieën/ml. Er werden meer gevallen van resistentie gedetecteerd bij patiënten die de lamivudine oplossing hadden gekregen, in combinatie met andere antiretrovirale oplossingen, vergeleken met patiënten die vergelijkbare doseringen in tabletformuleringen hadden gekregen. Dit is consistent met de lagere mate van antivirale suppressie die bij deze patiënten is waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85%. Na orale toediening is de gemiddelde tijd (t_{max}) die nodig is om de maximale serumconcentratie (C_{max}) te bereiken ongeveer een uur. Gebaseerd op gegevens uit een studie bij gezonde vrijwilligers en bij therapeutische doseringen van 150 mg tweemaal daags, bedroegen de gemiddelde (variabiliteitscoëfficiënt: CV) "steady state" C_{max} en C_{min} van lamivudine in het plasma respectievelijk 1,2 microgram/ml (24%) en 0,09 microgram/ml (27%). De gemiddelde (CV) AUC voor lamivudine over een doseringsinterval van 12 uur is 4,7 microgram.u/ml (18%). Bij een therapeutische dosering van 300 mg eenmaal daags bedragen de gemiddelde (CV) "steady state" C_{max} en C_{min} en 24 uurs AUC respectievelijk 2,0 microgram/ml (26%), 0,04 microgram/ml (34%) en 8,9 microgram.u/ml (21%).

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteert in een vertraging van de t_{max} en een verlaging van de C_{max} (afname van 47%). De mate waarin lamivudine wordt geabsorbeerd (gebaseerd op de AUC) wordt echter niet beïnvloed.

Het is niet te verwachten dat toediening van fijngemaakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof impact heeft op de farmaceutische kwaliteit, en daarom is niet te verwachten dat dit het klinische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens in de veronderstelling dat de patiënt de tablet volledig fijnmaakt, voor 100% overbrengt in het voedsel of de vloeistof, en dit onmiddellijk inneemt.

Tegelijkertijd toedienen van zidovudine resulteert in een 13% toename in de blootstelling aan zidovudine en een 28% toename in piekplasmaconcentraties. Dit wordt niet van betekenis geacht voor de veiligheid van patiënten en doseringsaanpassingen zijn derhalve niet nodig.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume 1,3 l/kg te zijn. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg, die voornamelijk via de nieren plaatsvindt (>70%) via organisch kationentransport.

Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en het bindt beperkt aan het voornaamste plasma-eiwitalbumine (<16%-36% aan serumalbumine in *in vitro* studies).

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en de cerebrospinale vloeistof (CSV) bereikt. De gemiddelde verhouding CSV/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12. De werkelijke mate van doordringing of de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

Biotransformatie

De plasma-lamivudine-halfwaardetijd na orale toediening is 18 tot 19 uur en de actieve stof, intracellulair lamivudine trifosfaat, heeft in cellen een verlengde terminale halfwaardetijd (16 tot 19 uur). Bij 60 gezonde volwassen vrijwilligers is aangetoond dat 300 mg Epivir eenmaal daags bij steady-state farmacokinetisch equivalent is aan 150 mg Epivir tweemaal daags met betrekking tot de AUC_{24} en C_{max} van het intracellulaire trifosfaat.

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd geklaard via renale excretie.
De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties van lamivudine met andere geneesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de geringe plasma-eiwitbinding.

Eliminatie

Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Een aanbevolen doseringsregime voor patiënten met een creatinineklaring onder de 50 ml/min is weergegeven in de doseringsrubriek (zie rubriek 4.2).

Een interactie met trimethoprim, een bestanddeel van co-trimoxazol, veroorzaakt bij therapeutische doses een 40% toename in de blootstelling aan lamivudine.
Een doseringsaanpassing is niet noodzakelijk, tenzij de patiënt ook een verminderde nierfunctie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.2). Toediening van co-trimoxazol met lamivudine aan patiënten met verminderde nierfunctie moet zorgvuldig worden beoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten: de absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (ongeveer 58-66%) was verminderd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen leverde het gelijktijdig toedienen van tabletten met andere antiretrovirale tabletten een hogere plasma-lamivudine AUC_{∞} en C_{max} op dan het gelijktijdig toedienen van drank met andere antiretrovirale dranken. Kinderen die lamivudine drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-lamivudine blootstelling binnen het waardenbereik dat bij volwassenen is waargenomen. Kinderen die lamivudine orale tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-lamivudine blootstelling dan kinderen die de drank krijgen omdat hogere mg/kg doseringen met de tabletformulering worden toegediend en de tabletformulering een hogere biologische beschikbaarheid heeft (zie rubriek 4.2). Pediatrische farmacokinetiekstudies met zowel de drank als de tablet-formulering hebben aangetoond dat eenmaal daagse dosering een AUC_{0-24} geeft die equivalent is aan een tweemaal daagse dosering van dezelfde totale dagelijkse dosis.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan drie maanden. In neonaten van 1 week oud is de klaring van oraal lamivudine minder dan bij pediatrische patiënten,

hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van een onvolgroeide nierfunctie en een variabele absorptie. Teneinde een vergelijkbare blootstelling te krijgen voor volwassenen en kinderen is een geschikte dosering bij neonaten daarom 4 mg/kg/dag. Schattingen van de glomerulaire filtratie suggereren dat om een overeenkomstige blootstelling bij volwassenen en kinderen te krijgen, een geschikte dosis voor kinderen vanaf 6 weken 8 mg/kg/dag zou zijn.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Samenvatting van de steady-state plasma-lamivudine AUC (0-24) (microgram.uur/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

Studie	Leeftijdsgroep	Lamivudine 8mg/kg eenmaaldaagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Lamivudine 4 mg/kg tweemaaldaagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Eenmaal versus tweemaal daags Vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-lamivudine AUCs (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 10,31 (6,26, 17,0) microgram.uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 9,24 (4,66, 18,3) microgram.uur/ml bij de tweemaal daagse dosering.

Zwangerschap: na orale toediening was de farmacokinetiek van lamivudine in de late zwangerschap vergelijkbaar met die van niet-zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies bij dieren gaf toediening van lamivudine in zeer hoge dosering geen belangrijke orgaantoxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met zo nu en dan een afname in levergewicht. Klinisch relevante effecten waren een reductie in het aantal rode bloedlichamen en neutropenie.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muis-lymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch in doses die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 40-50 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaconcentraties. Aangezien de *in vitro* mutagene activiteit van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in vivo* tests kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico betekent voor patiënten die behandeling ondergaan.

Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat bij foetussen, die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere

foetale organen en toonde aan dat er bewijs is voor meer telomeerverkorting dan bij diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

De langetermijn resultaten van carcinogeniteitstudies bij ratten en muizen lieten geen enkele voor de mens relevante carcinogene potentie zien.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is aangetoond dat lamivudine geen effect had op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Propylparahydroxybenzoaat (E 216)
Citroenzuur (watervrij)
Propyleenglycol (E 1520)
Natriumcitraat
Kunstmatige aardbeien smaakstof
Kunstmatige bananen smaakstof
Gezuiverd water
Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor pH-instelling).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De drank een maand na eerste opening weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos bevat 240 ml drank in een witte fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met een door kinderen moeilijk te openen sluiting. De verpakking bevat ook een polyethyleen verbindingsstuk voor de doseerspuit en een 10 ml doseerspuit voor oraal gebruik, bestaande uit een polypropyleen cilinder (met een maatverdeling in milliliters) en een polyethyleen zuiger.

De doseerspuit voor oraal gebruik is toegevoegd om nauwkeurig de hoeveelheid van de voorgeschreven dosis van de drank te kunnen toedienen. De instructie voor gebruik is bijgesloten in de verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 augustus 1996
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tabletten:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

Drank:

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS FLES X 60 FILMOMHULDE TABLETTEN (150 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten met breukgleuf

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

epivir 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET X 60 FILMOMHULDE TABLETTEN (150 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten met breukgleuf

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS BLISTERVERPAKKING X 60 FILMOMHULDE TABLETTEN (150 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten met breukgleuf

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

epivir 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 150 mg tabletten
lamivudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR DRANK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 10 mg/ml drank
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml drank bevat 10 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose, conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E 218) en propylparahydroxybenzoaat (E 216), propyleenglycol (E 1520) en natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhoud fles:
240 ml drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
De drank 1 maand na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

epivir 10 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET VOOR DRANK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 10 mg/ml drank
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml drank bevat 10 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose, conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E 218) en propylparahydroxybenzoaat (E 216), propyleenglycol (E 1520) en natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhoud fles:
240 ml drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C
De drank 1 maand na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR FLES X 30 FILMOMHULDE TABLETTEN (300 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

epivir 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET X 30 FILMOMHULDE TABLETTEN (300 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS BLISTERVERPAKKING X 30 FILMOMHULDE TABLETTEN (300 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg lamivudine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/015/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

epivir 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epivir 300 mg tabletten

lamivudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Epivir 150 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Epivir wordt gebruikt om een hiv-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en bij kinderen te behandelen.

Het werkzame bestanddeel in Epivir is lamivudine. Epivir behoort tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die nucleoside analoge reverse-transcriptaseremmers (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors - NRTI's*) worden genoemd.

Epivir geneest de hiv-infectie niet volledig; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties.

De reactie op behandeling met Epivir varieert per patiënt. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent **allergisch** voor lamivudine of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

  Overleg met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Sommige patiënten die Epivir of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet met het gebruik van Epivir zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)
- u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- **u of uw kind een nierprobleem heeft;** uw dosis kan dan worden aangepast
  Overleg met uw arts als een van de hierbovenstaande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt.
  Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Let op belangrijke symptomen
Sommige patiënten die geneesmiddelen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet weten op welke belangrijke klachten en symptomen u moet letten wanneer u Epivir gebruikt.

Lees de informatie "Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv" in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Epivir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan**? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of voor andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Epivir gebruikt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet met Epivir worden gebruikt:
- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen), die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten; worden gebruikt om een **hiv-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen
- emtricitabine; wordt gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen
- hoge doseringen van **co-trimoxazol,** een antibioticum
- cladribine; wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie
  Vertel het uw arts als u met een van bovenstaande middelen behandeld wordt.

Zwangerschap
Bent u zwanger, wordt u zwanger of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts over de risico's en de voordelen van het gebruik van Epivir voor u en voor uw baby.

Epivir en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's.
Indien u tijdens uw zwangerschap Epivir heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding
Heeft u hiv? ***Geef dan geen borstvoeding.*** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Epivir kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? ***Vraag dan zo snel mogelijk*** aan uw arts ***of dit mag.***

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Epivir kan zorgen dat u zich moe voelt en andere bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

Rijd niet en bedien geen machines, tenzij u er zeker van bent dat u hier geen last van heeft.

Epivir bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de tabletten heel door met een beetje water. Epivir kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u de tabletten echt niet heel kunt doorslikken, dan kunt u de tabletten fijnmaken en mengen met een kleine hoeveelheid voedsel of drank. Dit mengsel moet onmiddellijk in zijn geheel ingenomen worden.

Blijf regelmatig contact houden met uw arts
Epivir helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag gebruiken om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de hiv-besmetting.

Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Epivir zonder het advies van uw arts.

Hoeveel Epivir moet worden ingenomen

Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen:

De gebruikelijke dosering Epivir is 300 mg per dag. Dit kan worden ingenomen als een tablet van 150 mg tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis), of twee tabletten van 150 mg eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg en minder dan 25 kg:

De gebruikelijke dosering Epivir is 225 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve tablet van 150 mg) 's ochtends en 150 mg (een hele tablet van 150 mg) 's avonds, of 225 mg (anderhalve tablet van 150 mg) eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg en minder dan 20 kg:

De gebruikelijke dosering Epivir is 150 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve tablet van 150 mg) tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis), of 150 mg (een hele tablet van 150 mg) eenmaal daags, zoals door uw arts geadviseerd.

Voor de behandeling van kinderen ouder dan drie maanden, patiënten die een lagere dosering dan gebruikelijk nodig hebben en patiënten die problemen hebben met het innemen van tabletten, is ook een drank beschikbaar.

Indien u of uw kind een nierprobleem heeft, kan de dosering worden veranderd.
Neem contact op met uw arts als dit bij u of uw kind het geval is.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u te veel Epivir ingenomen heeft, moet u dat aan uw arts of uw apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies. Laat de verpakking van Epivir zien als dat kan.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Epivir is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de hiv-infectie zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Epivir als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de hiv-combinatietherapie optreden.
Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” te lezen.

Vaak voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10** patiënten:
- hoofdpijn
- misselijkheid
- braken
- diarree
- maagpijn
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- algeheel gevoel van zich onwel voelen
- spierpijn en zich ongemakkelijk voelen
- gewrichtspijn
- moeite met slapen (*insomnia*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag
- haarverlies (*alopecia*)

Soms voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 100** patiënten:

Soms voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:
- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van het niveau van de leverenzymen

Zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 1.000** patiënten:

- ernstige allergische reactie, waardoor opzwellen van het gezicht, de tong of de keel optreedt. Hierdoor kunnen slik- en ademhalingsproblemen veroorzaakt worden (*angio-oedeem*)
- ontsteking van de alvleesklier *(pancreatitis)*
- afbraak van spierweefsel (*rhabdomyolyse*)
- leverontsteking (*hepatitis*).

Een zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- toename van een enzym dat amylase genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10.000** patiënten:

- een teveel aan melkzuur in het bloed (*lactaatacidose*)
- tintelend of doof gevoel in de armen, de benen, de handen of de voeten (*perifere neuropathie [of paresthesie]*).

Een zeer zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:

- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rodebloedcelaplasie*).

Als u bijwerkingen krijgt
Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer een van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv
Combinatietherapie, bijvoorbeeld met Epivir, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

Oude infecties kunnen weer de kop opsteken
Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op de ontwikkeling van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden klachten en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en

zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u tijdens het gebruik van Epivir symptomen krijgt die wijzen op een infectie:
Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

U kunt problemen krijgen met uw botten
Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:
- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroïden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

Symptomen van osteonecrose zijn onder meer:
- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt:
Neem contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  Tabletkern: microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat.
  Tabletomhulling: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), macrogol, polysorbaat 80.

Hoe ziet Epivir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
De Epivir 150 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in witte polyethyleenflessen of in blisterverpakkingen met 60 tabletten. Het zijn witte, diamantvormige, filmomhulde tabletten met een breukgleuf en op beide zijden gemarkeerd met ”GX CJ7”.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	**Fabrikant**
ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Nederland	Delpharm Poznań Spółka Akcyjna ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznan Polen

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 A.E.B.E.
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 69 69
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
VIIV 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 ehf.
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Epivir 10 mg/ml drank
lamivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Epivir wordt gebruikt om een hiv-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en bij kinderen te behandelen.

Het werkzame bestanddeel in Epivir is lamivudine. Epivir behoort tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die nucleoside analoge reverse-transcriptaseremmers (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors - NRTI's*) worden genoemd.

Epivir geneest de hiv-infectie niet volledig; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert op dezelfde manier op de behandeling met Epivir. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent **allergisch** voor lamivudine of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

  Overleg met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Sommige patiënten die Epivir of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet met het gebruik van Epivir zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)
- u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- **u of uw kind een nierprobleem heeft;** uw dosis kan dan worden aangepast
  Overleg met uw arts als een van de hierbovenstaande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt.
  Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Let op belangrijke symptomen
Sommige patiënten die geneesmiddelen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet weten op welke belangrijke klachten en symptomen u moet letten wanneer u Epivir gebruikt.

Lees de informatie "Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv" in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Epivir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of voor andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Epivir gebruikt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet met Epivir worden gebruikt:
- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen), die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten; worden gebruikt om een **hiv-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen
- emtricitabine; wordt gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen
- hoge doseringen van **co-trimoxazol,** een antibioticum
- cladribine; wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie
  Vertel het uw arts als u met een van bovenstaande middelen behandeld wordt.

Zwangerschap
Bent u zwanger, wordt u zwanger of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts over de risico's en de voordelen van het gebruik van Epivir voor u en voor uw baby.

Epivir en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's.
Indien u tijdens uw zwangerschap Epivir heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding
Heeft u hiv? ***Geef dan geen borstvoeding.*** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Epivir kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? ***Vraag dan zo snel mogelijk*** aan uw arts ***of dit mag.***

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Epivir kan zorgen dat u zich moe voelt en andere bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

Rijd niet en bedien geen machines, tenzij u er zeker van bent dat u hier geen last van heeft.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Epivir

Als u diabetespatiënt bent, let er dan op dat iedere dosis (150 mg = 15 ml) 3 gram suiker bevat. Epivir bevat sucrose. Als uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u Epivir gaat gebruiken. Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

Epivir bevat ook conserveermiddelen (*parahydroxybenzoaten*); deze middelen kunnen allergische reacties veroorzaken. Deze reacties kunnen vertraagd optreden.

Dit geneesmiddel bevat 300 mg propyleenglycol per 15 ml.

Epivir bevat natrium
Dit middel bevat 39 mg natrium per 15 ml. Dit komt overeen met 1,95% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Epivir kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Blijf regelmatig contact houden met uw arts
Epivir helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag gebruiken om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de hiv-besmetting.

> **Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Epivir** zonder het advies van uw arts.

Hoeveel Epivir moet worden ingenomen

Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen

De gebruikelijke dosering Epivir is 30 ml (300 mg) per dag. Dit kan worden ingenomen als 15 ml (150 mg) tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis) of als 30 ml (300 mg) eenmaal per dag.

Kinderen vanaf 3 maanden oud met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg

De dosering hangt af van het lichaamsgewicht van het kind. De gebruikelijke dosering Epivir is 0,5 ml/kg (5 mg/kg) tweemaal daags (met een tussentijd van ongeveer 12 uur na elke dosis), of 1 ml/kg (10 mg/kg) eenmaal daags.

Gebruik de bijgeleverde doseerspuit om de dosis nauwkeurig te meten.

1. Verwijder de plastic folie van de spuit/verbindingsstuk.
2. Verwijder het verbindingsstuk van de spuit.
3. **Verwijder de dop van de fles.** Bewaar de dop op een veilige plaats.
4. Houd de fles goed vast. **Druk het plastic verbindingsstuk in de hals van de fles**.
5. **Plaats de spuit** stevig in het verbindingsstuk.
6. Keer de fles om.
7. **Trek de zuiger van de spuit naar buiten** totdat in de spuit het eerste gedeelte van uw volledige dosis zit.
8. Keer de fles weer om en zet hem rechtop. **Verwijder de spuit** uit het verbindingsstuk.

9. **Stop de spuit in uw mond**, plaats de punt van de spuit tegen de binnenkant van uw wang. **Duw de zuiger langzaam in**, neem de tijd om het middel door te slikken. **Duw niet te hard** en spuit de vloeistof niet te krachtig achter in de keel, want dit kan leiden tot verslikken.
10. **Maak de spuit grondig schoon na elke keer dat deze is geleegd.**
11. **Herhaal de stappen 5 tot en met 10** in dezelfde volgorde totdat u de volledige dosering heeft ingenomen. *Als uw dosis bijvoorbeeld 15 ml is, moet u anderhalf maal een volle spuit innemen.*
12. **Was** de spuit grondig met schoon water, nadat u uw volledige dosis heeft ingenomen. Laat de spuit volledig drogen voordat u deze weer gebruikt.
13. **Sluit de fles goed af** met de dop en laat het verbindingsstuk op zijn plek zitten.

Gooi de drank weg één maand na eerste opening.

Als u of uw kind een nierprobleem heeft, dan kan de dosis veranderd worden.

Neem contact op met uw arts als dit voor u of voor uw kind geldt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u te veel Epivir ingenomen heeft, moet u dat aan uw arts of uw apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies. Laat de verpakking van Epivir zien als dat kan.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Epivir is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de hiv-infectie zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Epivir als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de hiv-combinatietherapie optreden.
Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” te lezen.

Vaak voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10** patiënten:
- hoofdpijn
- misselijkheid
- braken
- diarree
- maagpijn
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- algeheel gevoel van zich onwel voelen

- spierpijn en zich ongemakkelijk voelen
- gewrichtspijn
- moeite met slapen (*insomnia*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag
- haarverlies (*alopecia*).

Soms voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 100** patiënten:

Soms voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:
- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van het niveau van de leverenzymen.

Zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 1.000** patiënten:
- ernstige allergische reactie, waardoor opzwellen van het gezicht, de tong of de keel optreedt. Hierdoor kunnen slik- en ademhalingsproblemen veroorzaakt worden (*angio-oedeem*)
- ontsteking van de alvleesklier *(pancreatitis)*
- afbraak van spierweefsel (*rhabdomyolyse*)
- leverontsteking (*hepatitis*).

Een zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:
- toename van een enzym dat amylase genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10.000** patiënten:
- een teveel aan melkzuur in het bloed (*lactaatacidose*)
- tintelend of doof gevoel in de armen, de benen, de handen of de voeten (*perifere neuropathie [of paresthesie]*).

Een zeer zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:
- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rodebloedcelaplasie*).

Als u bijwerkingen krijgt
Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer een van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv
Combinatietherapie, bijvoorbeeld met Epivir, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

Oude infecties kunnen weer de kop opsteken
Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op de ontwikkeling van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden klachten en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen

vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u tijdens het gebruik van Epivir symptomen krijgt die wijzen op een infectie
Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

U kunt problemen krijgen met uw botten
Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:
- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroïden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

Symptomen van osteonecrose zijn onder meer:
- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt:
Neem contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De drank één maand na opening niet meer gebruiken.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

sucrose, methylparahydroxybenzoaat (E 218), propylparahydroxybenzoaat (E 216), watervrij citroenzuur, natriumcitraat, propyleenglycol (E 1520), gezuiverd water, kunstmatige aardbeien- en bananensmaakstoffen, natriumhydroxide en/of zoutzuur voor pH-instelling.

Hoe ziet Epivir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Epivir drank wordt geleverd in een witte polyethyleen fles met 240 ml drank. Een doseerspuit en een plastic verbindingsstuk voor op de fles worden in de verpakking bijgeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	**Fabrikant**
ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Nederland	ViiV Healthcare Trading Services UK Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24, Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 A.E.B.E.
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 69 69
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
VIIV 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 ehf.
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Epivir 300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Epivir wordt gebruikt om een hiv-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) bij volwassenen en bij kinderen te behandelen.

Het werkzame bestanddeel in Epivir is lamivudine. Epivir behoort tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die nucleoside analoge reverse-transcriptaseremmers (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors - NRTI's*) worden genoemd.

Epivir geneest de hiv-infectie niet volledig; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties.

De reactie op behandeling met Epivir varieert per patiënt. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent **allergisch** voor lamivudine of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

  Overleg met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Sommige patiënten die Epivir of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet met het gebruik van Epivir zonder dat uw arts dit adviseert, omdat uw hepatitis terug kan komen)
- u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- **u een nierprobleem heeft;** uw dosis kan dan worden aangepast
  Overleg met uw arts als een van de hierbovenstaande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt.
  Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Let op belangrijke symptomen
Sommige patiënten die geneesmiddelen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet weten op welke belangrijke klachten en symptomen u moet letten wanneer u Epivir gebruikt.

Lees de informatie "Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv" in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Epivir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of voor andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Epivir gebruikt.

De volgende geneesmiddelen mogen niet met Epivir worden gebruikt:
- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen), die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten; worden gebruikt om een **hiv-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen
- emtricitabine; wordt gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen
- hoge doseringen van **co-trimoxazol,** een antibioticum
- cladribine; een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie
  Vertel het uw arts als u met een van bovenstaande middelen behandeld wordt.

Zwangerschap
Bent u zwanger, wordt u zwanger of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts over de risico's en de voordelen van het gebruik van Epivir voor u en voor uw baby.

Epivir en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's.
Indien u tijdens uw zwangerschap Epivir heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

Borstvoeding
Heeft u hiv? ***Geef dan geen borstvoeding.*** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Epivir kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? ***Vraag dan zo snel mogelijk*** aan uw arts ***of dit mag.***

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Epivir kan zorgen dat u zich moe voelt en andere bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

Rijd niet en bedien geen machines, tenzij u er zeker van bent dat u hier geen last van heeft.

Epivir bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ´natriumvrij´ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de tabletten heel door met een beetje water. Epivir kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u de tablet echt niet heel kunt doorslikken, dan kunt u de tablet fijnmaken en mengen met een kleine hoeveelheid voedsel of drank. Dit mengsel moet onmiddellijk in zijn geheel ingenomen worden.

Blijf regelmatig contact houden met uw arts
Epivir helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag gebruiken om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de hiv-besmetting.

Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Epivir zonder het advies van uw arts.

Hoeveel Epivir moet worden ingenomen

Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen:

De gebruikelijke dosering is één tablet van 300 mg eenmaal per dag.

Voor de behandeling van kinderen vanaf 3 maanden oud die minder dan 25 kg wegen is van Epivir ook een tablet met een sterkte van 150 mg beschikbaar:

Voor de behandeling van kinderen ouder dan drie maanden, patiënten die een lagere dosering dan gebruikelijk nodig hebben en patiënten die problemen hebben met het innemen van tabletten is ook een drank beschikbaar.

Indien u een nierprobleem heeft kan de dosering worden veranderd.
Neem contact op met uw arts als dit bij u het geval is.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u te veel Epivir ingenomen heeft moet u dat aan uw arts of uw apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies. Laat de verpakking van Epivir zien als dat kan.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Epivir is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de hiv-infectie zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Epivir als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de hiv-combinatietherapie optreden.

Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop "Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv" te lezen.

Vaak voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10 patiënten:**
- hoofdpijn
- misselijkheid
- braken
- diarree
- maagpijn
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- algeheel gevoel van zich onwel voelen
- spierpijn en zich ongemakkelijk voelen
- gewrichtspijn
- moeite met slapen (*insomnia*)
- hoesten
- geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag
- haarverlies (*alopecia*).

Soms voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 100 patiënten:**

Soms voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:
- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*)
- een toename van het niveau van de leverenzymen.

Zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 1.000 patiënten:**
- ernstige allergische reactie, waardoor opzwellen van het gezicht, de tong of de keel optreedt. Hierdoor kunnen slik- en ademhalingsproblemen veroorzaakt worden (*angio-oedeem*)
- ontsteking van de alvleesklier *(pancreatitis)*
- afbraak van spierweefsel (*rhabdomyolyse*)
- leverontsteking (*hepatitis*).

Een zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:
- toename van een enzym dat amylase genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen
Deze kunnen voorkomen bij **1 op de 10.000 patiënten:**
- een teveel aan melkzuur in het bloed (*lactaatacidose*)

- tintelend of doof gevoel in de armen, de benen, de handen of de voeten (*perifere neuropathie [of paresthesie]*).

Een zeer zelden voorkomende bijwerking die in bloedtesten kan worden aangetoond:
- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rodebloedcelaplasie*).

Als u bijwerkingen krijgt

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer een van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv

Combinatietherapie, bijvoorbeeld met Epivir, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

Oude infecties kunnen weer de kop opsteken

Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op de ontwikkeling van ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden klachten en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u tijdens het gebruik van Epivir symptomen krijgt die wijzen op een infectie

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

U kunt problemen krijgen met uw botten

Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:
- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroïden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zeer zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

Symptomen van osteonecrose zijn onder meer:
- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt:

Neem contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  Tabletkern: microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat.
  Tabletomhulling: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), zwart ijzeroxide (E 172), macrogol, polysorbaat 80.

Hoe ziet Epivir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
De Epivir 300 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in witte polyethyleenflessen of in blisterverpakkingen met 30 tabletten. Het zijn grijze, diamantvormige, filmomhulde tabletten, aan één zijde gemarkeerd met “GX EJ7”.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	**Fabrikant**
ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Nederland	Delpharm Poznań Spółka Akcyjna ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznan Polen

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

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

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 A.E.B.E.
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 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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
VIIV 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

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.