

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek. Za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, je lamivudin na voljo v obliki peroralne raztopine. Bolnik lahko tablete tudi zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let): Priporočen dnevni odmerek zdravila Epivir je 300 mg. Priporočen dnevni odmerek se lahko daje bodisi v obliki 150 mg odmerka dvakrat na dan, bodisi v obliki 300 mg odmerka enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). 300 mg tableta je primerna le za režim odmerjanja enkrat na dan.

Bolniki, ki bodo prešli na režim odmerjanja enkrat na dan morajo jemati 150 mg odmerka dvakrat na dan, nato pa naslednje jutro preiti na 300 mg odmerka enkrat na dan. Če bolnik želi jemati 300 mg odmerka zvečer, mora na dan zamenjave zjutraj vzeti 150 mg odmerka in zvečer 300 mg odmerka. Ob vrnitvi na režim odmerjanja dvakrat na dan morajo bolniki prejšnji dan vzeti celoten dnevni odmerek in nato naslednje jutro pričeti z jemanjem 150 mg odmerka dvakrat na dan.

Otroci (mlajši od 12 let):

Ker s to farmacevtsko obliko natančnega odmerka ni mogoče zagotoviti, pri uporabi Epivir tablet priporočamo odmerjanje na osnovi telesne mase. Režim odmerjanja pri otrocih s telesno maso od 14 do 30 kg temelji predvsem na podatkih farmakokinetičnega modeliranja, na voljo pa so tudi podporni podatki iz kliničnih študij.

Otroci s telesno maso 30 kg ali več: morajo jemati odmerek za odrasle, to je 150 mg dvakrat na dan.

Otroci s telesno maso od 21 do 30 kg: priporočeni peroralni odmerek zdravila Epivir (150 mg) je polovica tablete zjutraj in ena cela tableta zvečer.

Otroci s telesno maso od 14 do 21 kg: priporočeni peroralni odmerek zdravila Epivir (150 mg) je polovica tablete z razdelilno zarezo dvakrat na dan.

Za otroke, starejše od treh mesecev s telesno maso manjšo od 14 kg in bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, je zdravilo Epivir je na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

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

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

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

Priporočila glede odmerjanja – Odrasli in mladostniki s telesno maso 30 kg ali več:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	150 mg	150 mg dvakrat na dan
30 do < 50	150 mg	150 mg enkrat na dan
< 30	Ker so potrebni manjši odmerki od 150 mg, je priporočljiva uporaba peroralne raztopine.	

Podatki o uporabi lamivudina pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic niso na voljo. Na osnovi predpostavke, da sta očistka kreatinina in lamivudina pri otrocih v enaki medsebojni odvisnosti kot pri odraslih, se pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic priporoča odmerek zmanjšati ob upoštevanju njihovega kreatininskega očistka in v enakem razmerju kot pri odraslih.

Priporočila glede odmerjanja – Otroci, stari najmanj 3 mesece, s telesno maso manjšo od 30 kg:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg dvakrat na dan
30 do < 50	4 mg/kg	4 mg/kg enkrat na dan
15 do < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg enkrat na dan
5 do < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg enkrat na dan
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg enkrat na dan

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravila Epivir ni priporočljivo uporabljati kot monoterapijo.

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

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

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

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

Laktacidoza: Pri uporabi nukleozidnih analogov so poročali o laktacidozi, navadno povezani s hepatomegalijo in z jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifičen občutek slabosti, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično oslabeledostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

Zdravljenje z nukleozidnimi analogi je potrebno prekiniti v primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali v primeru naglega naraščanja vrednosti aminotransferaze.

Pri dajanju nukleozidnih analogov kateremu koli bolniku (še posebej bolnicam s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravili in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebno tveganje lahko predstavljajo bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je potrebno skrbno nadzirati.

Mitohondrijska disfunkcija: *In vitro* in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vse otroke, tudi HIV-negativne, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, je treba klinično in laboratorijsko spremljati ter jih v primeru relevantnih znakov ali simptomov glede možne

mitohondrijske disfunkcije temeljito preiskati. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipodistrofija: Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgoročne posledice tega učinka trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz (PI-ji) ter lipoatrofijo in zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji). Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, in z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je dolgotrajno protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi metaboličnimi motnjami. Klinični pregled mora vključevati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja. Pozornost je potrebno posvetiti tudi kontroli serumskih lipidov in glukoze v krvi na tešče. Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

Moteno delovanje mitohondrijev:

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

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

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaj, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgiya, mišične okvare

Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Pri bolnikih, zdravljenih z nukleozidnimi analogi, so znana poročila o laktacidozi, včasih fatalni, navadno povezani s hudo hepatomegalijo in hepatično steatozo (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanjem količine intraabdominalnega ter visceralnega maščevja, hipertrofijo prsi in z dorzocervikalnim kopičenjem maščevja (bivolja grba).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s presnovnimi motnjami kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje lamivudina v zelo velikih odmerkih, ki so ga proučevali v akutnih študijah na živalih, ni toksično vplivalo na noben organ. Na razpolago je le nekaj podatkov o posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali. Po tovrstnem prevelikem odmerjanju niso opazili nobenih specifičnih znakov ali simptomov.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze,
Oznaka ATC: J05AF05.

Lamivudin je nukleozidni analog, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in proti virusu hepatitisa B (HBV). V celici se presnovi v aktivno obliko, lamivudin 5'-trifosfat (TP).

Njegov glavni način delovanja je prekinitev verige pri virusni reverzni transkripciji. Trifosfat je selektivni zaviralec replikacije virusov HIV-1 in HIV-2 *in vitro*, učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. V kombinaciji z zidovudinom lamivudin kaže sinergistični anti-HIV učinek proti kliničnim izolatom v celični kulturi.

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

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

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

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

Klinične izkušnje:

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

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

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

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

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

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

kot učinkovit izkazal le lamivudin v odmerku 300 mg na dan (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Glede na AUC_{∞} , C_{max} in t_{max} je 150 mg tableta bioekvivalentna in v odmerku proporcionalna 300 mg tableti.

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

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

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

Porazdelitev

Raziskave z intravenskim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema.

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

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

Biotransformacija

Aktivna oblika, znotrajcelični lamivudinov trifosfat, ima podaljšan končni razpolovni čas v celici (16 do 19 ur) v primerjavi z razpolovnim časom lamivudina v plazmi (5 do 7 ur). Pri 60 zdravih odraslih prostovoljcih se je glede na AUC_{24} in C_{max} znotrajceličnega trifosfata izkazalo, da je v ravnotežnem stanju zdravilo Epivir v odmerku 300 mg enkrat na dan farmakokinetično ekvivalentno zdravilu Epivir v odmerku 150 mg dvakrat na dan.

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

Izločanje

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

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

Farmakokinetika pri otrocih: Na splošno je farmakokinetika lamivudina pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih. Vendar pa je bila pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka razpoložljivost (približno 55-65%) zmanjšana. Poleg tega so bile tudi vrednosti sistemskega očistka pri mlajših pediatričnih bolnikih večje, a so se s starostjo zmanjševale in se pri starosti 12 let približale vrednostim odraslih. Zaradi teh razlik je pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso manjšo od 30 kg) priporočljiv odmerek lamivudina 4 mg/kg dvakrat na dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC_{0-12} v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30% manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 5 let

PVC/aluminij pretisni omoti: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex

TW8 9GS
Velika Britanija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. avgust 1996

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 28. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina.

Pomožne snovi:

saharoza 20% (3 g/15 ml)
metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let: Priporočen dnevni odmerek zdravila Epivir je 300 mg. Priporočen dnevni odmerek se lahko daje bodisi v obliki 150 mg (15 ml) odmerka dvakrat na dan, bodisi v obliki 300 mg (30 ml) odmerka enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki bodo prešli na režim odmerjanja enkrat na dan morajo jemati 150 mg (15 ml) odmerek dvakrat na dan, nato pa naslednje jutro preiti na 300 mg (30 ml) odmerek enkrat na dan. Če bolnik želi jemati 300 mg (30 ml) odmerek zvečer, mora na dan zamenjave zjutraj vzeti 150 mg (15 ml) odmerek in zvečer 300 mg (30 ml) odmerek. Ob vrnitvi na režim odmerjanja dvakrat na dan morajo bolniki prejšnji dan vzeti celoten dnevni odmerek in nato naslednje jutro pričeti z jemanjem 150 mg (15 mg) odmerka dvakrat na dan.

Otroci:

Otroci, stari od 3 mesecev do 12 let: Priporočen odmerek je 4 mg/kg dvakrat na dan, do največ 300 mg na dan.

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

Zdravilo Epivir je na voljo tudi v obliki tablet.

Zdravilo Epivir se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

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

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

Priporočila glede odmerjanja – Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

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

Podatki o uporabi lamivudina pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic niso na voljo. Na osnovi predpostavke, da sta očistka kreatinina in lamivudina pri otrocih v enaki medsebojni odvisnosti kot pri odraslih, se pri otrocih z oslabiljenim delovanjem ledvic priporoča odmerek zmanjšati ob upoštevanju njihovega kreatininskega očistka in v enakem razmerju kot pri odraslih.

Priporočila glede odmerjanja – Otroci, stari od 3 mesecev do 12 let:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg dvakrat na dan
30 do < 50	4 mg/kg	4 mg/kg enkrat na dan
15 do < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg enkrat na dan
5 do < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg enkrat na dan
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg enkrat na dan

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravila Epivir ni priporočljivo uporabljati kot monoterapijo.

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

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

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

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

Laktacidoza: Pri uporabi nukleozidnih analogov so poročali o laktacidozi, navadno povezani s hepatomegalijo in z jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifičen občutek slabosti, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motrično oslabeledostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

Zdravljenje z nukleozidnimi analogi je potrebno prekiniti v primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali v primeru naglega naraščanja vrednosti aminotransferaze.

Pri dajanju nukleozidnih analogov kateremu koli bolniku (še posebej bolnicam s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravili in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebno tveganje lahko predstavljajo bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je potrebno skrbno nadzirati.

Mitohondrijska disfunkcija: *In vitro* in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vse otroke, tudi HIV-negativne, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, je treba klinično in laboratorijsko spremljati ter jih v primeru relevantnih znakov ali simptomov glede možne mitohondrijske disfunkcije temeljito preiskati. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipodistrofija: Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgoročne posledice tega učinka trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz (PI-ji) ter lipoatrofijo in zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji). Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, in z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je

dolgotrajno protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi metaboličnimi motnjami. Klinični pregled mora vključevati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja. Pozornost je potrebno posvetiti tudi kontroli serumskih lipidov in glukoze v krvi na tešče. Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

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

Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba pojasniti, da vsak odmerek (150 mg = 15 ml) vsebuje 3 g saharae. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharae-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

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

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

Moteno delovanje mitohondrijev:

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

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

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaji, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgiya, mišične okvare

Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Pri bolnikih, zdravljenih z nukleozidnimi analogi, so znana poročila o laktacidozi, včasih fatalni, navadno povezani s hudo hepatomegalijo in hepatično steatozo (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanjem količine intraabdominalnega ter visceralnega maščevja, hipertrofijo prsi in z dorzocervikalnim kopičenjem maščevja (bivolja grba).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s presnovnimi motnjami kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje lamivudina v zelo velikih odmerkih, ki so ga proučevali v akutnih študijah na živalih, ni toksično vplivalo na noben organ. Na razpolago je le nekaj podatkov o posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali. Po tovrstnem prevelikem odmerjanju niso opazili nobenih specifičnih znakov ali simptomov.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze, Oznaka ATC: J05AF05.

Lamivudin je nukleozidni analog, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in proti virusu hepatitisa B (HBV). V celici se presnovi v aktivno obliko, lamivudin 5'-trifosfat (TP). Njegov glavni način delovanja je prekinitve verige pri virusni reverzni transkripciji. Trifosfat je

selektivni zaviralec replikacije virusov HIV-1 in HIV-2 *in vitro*, učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. V kombinaciji z zidovudinom lamivudin kaže sinergistični anti-HIV učinek proti kliničnim izolatom v celični kulturi.

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

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

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

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

Klinične izkušnje:

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

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

Porazdelitev

Raziskave z intravenskim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema.

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

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

Biotransformacija

Aktivna oblika, znotrajcelični lamivudinov trifosfat, ima podaljšan končni razpolovni čas v celici (16 do 19 ur) v primerjavi z razpolovnim časom lamivudina v plazmi (5 do 7 ur). Pri 60 zdravih odraslih prostovoljcih se je glede na AUC_{24} in C_{max} znotrajceličnega trifosfata izkazalo, da je v ravnotežnem stanju zdravilo Epivir v odmerku 300 mg enkrat na dan farmakokinetično ekvivalentno zdravilu Epivir v odmerku 150 mg dvakrat na dan.

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

Izločanje

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

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

Farmakokinetika pri otrocih: Na splošno je farmakokinetika lamivudina pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih. Vendar pa je bila pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka razpoložljivost (približno 55-65%) zmanjšana. Poleg tega so bile tudi vrednosti systemskega očistka pri mlajših pediatričnih bolnikih večje, a so se s starostjo zmanjševale in se pri starosti 12 let približale vrednostim odraslih. Zaradi teh razlik je pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso manjšo od 30 kg) priporočljiv odmerek lamivudina 4 mg/kg dvakrat na dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC_{0-12} v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30% manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

En mesec po prvem odprtju peroralno raztopino zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 8. avgust 1996

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 28. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg lamivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek. Za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, je lamivudin na voljo v obliki peroralne raztopine. Bolnik lahko tablete tudi zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let: Priporočen dnevni odmerek zdravila Epivir je 300 mg. Priporočen dnevni odmerek se lahko daje bodisi v obliki 150 mg odmerka dvakrat na dan, bodisi v obliki 300 mg odmerka enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). 300 mg tableta je primerna le za režim odmerjanja enkrat na dan.

Bolniki, ki bodo prešli na režim odmerjanja enkrat na dan morajo jemati 150 mg odmerek dvakrat na dan, nato pa naslednje jutro preiti na 300 mg odmerek enkrat na dan. Če bolnik želi jemati 300 mg odmerek zvečer, mora na dan zamenjave zjutraj vzeti 150 mg odmerek in zvečer 300 mg odmerek. Ob vrnitvi na režim odmerjanja dvakrat na dan morajo bolniki prejšnji dan vzeti celoten dnevni odmerek in nato naslednje jutro pričeti z jemanjem 150 mg odmerka dvakrat na dan.

Otroci:

Otroci, stari od 3 mesecev do 12 let: Priporočen odmerek je 4 mg/kg dvakrat na dan, do največ 300 mg na dan.

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

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

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

Priporočila glede odmerjanja – Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	150 mg	150 mg dvakrat na dan
30 do < 50	150 mg	150 mg enkrat na dan
< 30	Ker so potrebni manjši odmerki od 150 mg, je priporočljiva uporaba peroralne raztopine.	

Podatki o uporabi lamivudina pri otrocih z oslabilnim delovanjem ledvic niso na voljo. Na osnovi predpostavke, da sta očistka kreatinina in lamivudina pri otrocih v enaki medsebojni odvisnosti kot pri odraslih, se pri otrocih z oslabilnim delovanjem ledvic priporoča odmerek zmanjšati ob upoštevanju njihovega kreatininskega očistka in v enakem razmerju kot pri odraslih.

Priporočila glede odmerjanja – Otroci, stari od 3 mesecev do 12 let:

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg dvakrat na dan
30 do < 50	4 mg/kg	4 mg/kg enkrat na dan
15 do < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg enkrat na dan
5 do < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg enkrat na dan
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg enkrat na dan

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravila Epivir ni priporočljivo uporabljati kot monoterapijo.

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

Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat na dan prejeli lamivudin v kombinaciji s tenofovir dizoproksilfumaratom in abakavirjem ali v kombinaciji s tenofovir dizoproksil

fumaratom in didanozinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

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

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

Laktacidoza: Pri uporabi nukleozidnih analogov so poročali o laktacidozi, navadno povezani s hepatomegalijo in z jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifičen občutek slabosti, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motrično oslabelostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

Zdravljenje z nukleozidnimi analogi je potrebno prekiniti v primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali v primeru naglega naraščanja vrednosti aminotransferaze.

Pri dajanju nukleozidnih analogov kateremu koli bolniku (še posebej bolnicam s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravili in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebno tveganje lahko predstavljajo bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je potrebno skrbno nadzirati.

Mitohondrijska disfunkcija: *In vitro* in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti neželeni učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vse otroke, tudi HIV-negativne, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, je treba klinično in laboratorijsko spremljati ter jih v primeru relevantnih znakov ali simptomov glede možne mitohondrijske disfunkcije temeljito preiskati. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipodistrofija: Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgoročne posledice tega učinka trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz (PI-ji) ter lipoatrofijo in zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji). Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, in z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je dolgotrajno protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi metaboličnimi motnjami. Klinični pregled mora vključevati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja. Pozornost je potrebno

posvetiti tudi kontroli serumskih lipidov in glukoze v krvi na tešče. Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

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

povzročene s *Pneumocystis carinii* (PCP) in zdravljenju toksoplazmoze se je potrebno izogibati sočasnemu dajanju lamivudina in visokih odmerkov kotrimoksazola.

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

Moteno delovanje mitohondrijev:

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

Dojenje

Po peroralnem vnosu se je lamivudin izločal v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne tistim ugotovljenim v serumu. Na podlagi podatkov pri več kot 200 parov mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, so koncentracije lamivudina v serumu dojenih otrok mater, zdravljenih zaradi okužbe s

HIV, zelo majhne (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjšujejo do nezaznavne ravni, ko dojeni otroci dosežejo 24 tednov starosti. Ker lamivudin in virus prehajata v materino mleko, je priporočljivo, da matere, ki jemljejo zdravilo Epivir, otrok ne dojijo. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo in se tako izogonejo eni od možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Zelo redki: čista aplazija rdečih krvnih celic

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, nespečnost

Zelo redki: periferna nevropatija (ali parestezija)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj, nosni simptomi

Bolezni prebavil

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

Redki: pankreatitis, povišana raven serumske amilaze

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaji, alopecija

Redki: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgijske, mišične okvare

Redki: rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Pri bolnikih, zdravljenih z nukleozidnimi analogi, so znana poročila o laktacidozi, včasih fatalni, navadno povezani s hudo hepatomegalijo in hepatično steatozo (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanjem količine intraabdominalnega ter visceralnega maščevja, hipertrofijo prsi in z dorzocervikalnim kopičenjem maščevja (bivolja grba).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo, pri bolnikih okuženih z virusom HIV, povezano s presnovnimi motnjami kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje lamivudina v zelo velikih odmerkih, ki so ga proučevali v akutnih študijah na živalih, ni toksično vplivalo na noben organ. Na razpolago je le nekaj podatkov o posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali. Po tovrstnem prevelikem odmerjanju niso opazili nobenih specifičnih znakov ali simptomov.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze;
Oznaka ATC: J05AF05.

Lamivudin je nukleozidni analog, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in proti virusu hepatitisa B (HBV). V celici se presnovi v aktivno obliko, lamivudin 5'-trifosfat (TP). Njegov glavni način delovanja je prekinitve verige pri virusni reverzni transkripciji. Trifosfat je selektivni zaviralec replikacije virusov HIV-1 in HIV-2 *in vitro*, učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. V kombinaciji z zidovudinom lamivudin kaže sinergistični anti-HIV učinek proti kliničnim izolatom v celični kulturi.

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

uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI-jev ni na voljo.

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

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

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

Klinične izkušnje:

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Glede na AUC_∞, C_{max} in t_{max} je 150 mg tableta bioekvivalentna in v odmerku proporcionalna 300 mg tableti.

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

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

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

Porazdelitev

Raziskave z intravenskim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70%), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema.

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

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

Biotransformacija

Aktivna oblika, znotrajcelični lamivudinov trifosfat, ima podaljšan končni razpolovni čas v celici (16 do 19 ur) v primerjavi z razpolovnim časom lamivudina v plazmi (5 do 7 ur). Pri 60 zdravih odraslih prostovoljcih se je glede na AUC₂₄ in C_{max} znotrajceličnega trifosfata izkazalo, da je v ravnotežnem stanju zdravilo Epivir v odmerku 300 mg enkrat na dan farmakokinetično ekvivalentno zdravilu Epivir v odmerku 150 mg dvakrat na dan.

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

Izločanje

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

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

Farmakokinetika pri otrocih: Na splošno je farmakokinetika lamivudina pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih. Vendar pa je bila pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka razpoložljivost (približno 55-65%) zmanjšana. Poleg tega so bile tudi vrednosti systemskega očistka pri mlajših pediatričnih bolnikih večje, a so se s starostjo zmanjševale in se pri starosti 12 let približale vrednostim odraslih. Zaradi teh razlik je pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso manjšo od 30 kg) priporočljiv odmerek lamivudina 4 mg/kg dvakrat na dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC_{0-12} v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30% manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 3 leta

PVC/aluminij pretisni omoti: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. november 2001

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 28. julij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Filmsko obložene tablete:

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

ali

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

Peroralna raztopina:

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
Tablete z razdelilno zarezo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
Tablete z razdelilno zarezo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C!

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/004

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 150 mg

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 150 mg tablete

lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO S PERORALNO RAZTOPINO

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi sladkor in konzervanse: metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina plastenke:
240 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

En mesec po prvem odprtju zdravilo zavržite.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/002

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 10 mg/ml

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 10 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi sladkor in konzervanse: metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina platenke:
240 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

En mesec po prvem odprtju zdravilo zavržite.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/002

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/003

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 300 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/003

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje
300 mg lamivudina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

EU/1/96/015/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

epivir 300 mg

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

1. IME ZDRAVILA

Epivir 300 mg tablete

lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare UK Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Epivir 150 mg filmsko obložene tablete *lamivudin*

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

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

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

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

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

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

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

Bodite pozorni na pomembne simptome

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Epivir

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

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

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

- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uprabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV ali okužb s hepatitisom B**);
- emtricitabin (uprablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**);
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**;
- kladribin (uprablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

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

Nosečnost

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

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku. Če ste zanosili, medtem ko ste jemali zdravilo Epivir, vas lahko zdravnik naroči na dodatne preglede (ki vključujejo preiskave krvi), da bo spremljal, če se vaš otrok razvija normalno.

Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze (ZNRRT), je korist zaradi zmanjšane nevarnosti okužbe z virusom HIV večja od tveganja zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

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

Če dojdete ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako jemati zdravilo Epivir

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

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

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

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

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

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

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli in otroci, ki so težki vsaj 30 kg:

Običajni odmerek zdravila Epivir je 300 mg na dan in se vzame kot:

- ena 150 mg tableta dvakrat na dan, približno na 12 ur.

Otroci, ki so težki od 21 – 30 kg

- eno polovico (1/2) tablete Epivir (75 mg) zjutraj in
- eno celo tableto Epivir (150 mg) zvečer.

Otroci, ki so težki od 14 - 21 kg

- eno polovico (1/2) tablete Epivir (75 mg) zjutraj in
- eno polovico (1/2) tablete Epivir (75 mg) zvečer.

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

Če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, se bo vaš odmerek morda spremenil. **Posvetujte se s svojim zdravnikom,** če se to nanaša na vas ali vašega otroka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli prevelik odmerek zdravila Epivir, je malo verjetno, da bi prišlo do kakršnihkoli resnih težav. Če ste vzeli preveč zdravila, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki

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

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

Občasni neželeni učinki

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

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

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

Redki neželeni učinki

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

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- laktacidoza (*glejte naslednji razdelek »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV«*),
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- razpad mišičnega tkiva,
- težave z jetri, kot so zlatenica, povečana ali zamaščena jetra, vnetje jeter (*hepatitis*).

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

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

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

- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

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

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

Če se vam pojavijo neželeni učinki

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

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

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

Možnost ponovnega zagona starih okužb

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

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

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

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

Spremeni se vam lahko oblika telesa

Bolnikom, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko zaradi spremenjene razporeditve maščevja spremeni telesna oblika.

- Maščobno tkivo na nogah, rokah in obrazu lahko izgine.
- Dodatno maščobno tkivo se lahko nabere okoli trebuha, na prsih ali notranjih organih.
- Na zadnji strani vratu se lahko pojavijo maščobne bule (včasih so jih imenovali bivolja grba).

Vzrok teh sprememb in dolgoročni vpliv na vaše zdravje dandanes nista znana. Če opazite spremembe oblike vašega telesa:

se posvetujte z zdravnikom..

Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga podobna zdravila (ZNRT), se lahko razvije stanje, ki se imenuje laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza se pojavi zaradi povečanja koncentracije mlečne kisline v telesu. Je zelo redka; če se pojavi, se ponavadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je smrtno nevarna, ker lahko povzroči odpoved notranjih organov.

Laktacidoza se bolj verjetno razvije pri ljudeh, ki imajo obolenje jeter, ali pri ljudeh s prekomerno telesno težo, še posebej ženskah.

Znaki laktacidoze vključujejo:

- globoko, hitro, oteženo dihanje,
- zaspanost,
- otrplost ali šibkost udov,
- slabost (*navzea*), bruhanje,
- bolečine v želodcu.

Med vašim zdravljenjem vas bo vaš zdravnik opazoval glede znakov laktacidoze. Če imate katerikoli simptom, ki je naveden zgoraj, ali katerikoli drug simptom, ki vas skrbi:

se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

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

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

Znaki ostonekroze so:

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

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Preostali učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

Kombinirano zdravljenje okužbe s HIV lahko povzroči tudi:

- povišane vrednosti mlečne kisline v krvi, kar v redkih primerih lahko povzroči laktacidozo;
- povišane vrednosti sladkorja in maščob (trigliceridov in holesterola) v krvi;
- odpornost na inzulin (če ste sladkorni bolnik, boste morda morali spremeniti odmerek inzulina za ureditev sladkorja v vaši krvi).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Zdravilna učinkovina je lamivudin.

Tablete vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi:

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

Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid, makrogol in polisorbat 80.

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

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

ali

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

Imetnik dovoljenja za promet

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Epivir 10 mg/ml peroralna raztopina *lamivudin*

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

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

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

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

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

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

- če imate **prekomerno telesno težo** (še posebej, če ste ženska);
- če ste **sladkorni bolnik** in uporabljate inzulin;
- **če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami**, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek. **Posvetujte se z zdravnikom, če se karkoli od tega nanaša na vas.** Medtem ko jemljete vaše zdravilo, boste morda potrebovali dodatne preglede, vključno s krvnimi preiskavami. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Bodite pozorni na pomembne simptome

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Epivir

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

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

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

- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uporabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV** ali **okužb s hepatitisom B**);
- emtricitabin (uporablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**);
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**;
- kladribin (uporablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

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

Nosečnost

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

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku. Če ste zanosili, medtem ko ste jemali zdravilo Epivir, vas lahko zdravnik naroči na dodatne preglede (ki vključujejo preiskave krvi), da bo spremljal, če se vaš otrok razvija normalno.

Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze (ZNRRT), je korist zaradi zmanjšane nevarnosti okužbe z virusom HIV večja od tveganja zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

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

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Epivir

Če ste sladkorni bolnik, upoštevajte, da vsak odmerek (150 mg = 15 ml) vsebuje 3 g sladkorja. Zdravilo Epivir vsebuje saharozo. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ste občutljivi na nekatere sladkorje, se pred jemanjem zdravila Epivir posvetujte z zdravnikom. Saharozna ima lahko škodljiv učinek na zobe. Zdravilo Epivir vsebuje tudi konzervanse (*parahidroksibenzoate*), ki lahko povzročijo alergijske reakcije (možne so zapoznele reakcije).

3. Kako jemati zdravilo Epivir

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

Zdravilo Epivir se lahko jemlje s hrano ali brez.

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

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

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

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Običajni odmerek zdravila Epivir je 30 ml na dan (300 mg) in se vzame enkrat na dan ali kot 15 ml (150 mg) dvakrat na dan ob isti uri, tako da je približno 12 ur med posameznimi odmerki.

Otroci, stari od 3 mesecev do 12 let

Običajni odmerek zdravila Epivir je 4 mg/kg dvakrat na dan do najvišjega dnevnega odmerka 300 mg. Vašemu otroku dajte vsak odmerek ob isti uri, tako da je približno 12 ur med posameznimi odmerki.

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

1. **Odstranite zamašek plastenke.** Shranite ga na varnem.
2. Trdno držite platenko. **Potisnite plastični nastavek v vrat plastenke.**
3. **Odmerno brizgo trdno vstavite** v nastavek.
4. Obrnite zgornjo stran plastenke navzdol.
5. **Izvlecite bat odmerne brizge** dokler odmerne brizge ne napolnite s prvim delom vašega celotnega odmerka.
6. Obrnite platenko v pravilen pokončen položaj. **Odstranite odmerno brizgo** iz nastavka.
7. **Odmerno brizgo vstavite v usta** s konico brizge v smeri proti licem. **Počasi pritiskajte na bat** in si s tem vzemite potreben čas, da lahko zdravilo pogoltnete. **Ne pritiskajte premočno in ne izpraznite tekočine prehitro v žrelo**, ker se lahko zadužite.

8. **Postopek opisan pod zap. št. od 3 do 7 ponavljajte** na enak način, dokler ne vzamete vašega celotnega odmerka. *Na primer če je vaš odmerek 15 ml, morate vzeti eno in pol napolnjeno brizgo z zdravilom.*
9. **Odmerno brizgo odstranite** in jo temeljito **sperite** s čisto vodo. Pred ponovno uporabo mora biti popolnoma suha.
10. **Plastenko dobro zaprite s pokrovčkom**, pri tem pa pustite plastični nastavek na mestu.

Če imate vi ali vaš otrok težave z ledvicami, se bo odmerek morda spremenil.
Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se to nanaša na vas ali vašega otroka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli prevelik odmerek zdravila Epivir, je malo verjetno, da bi prišlo do kakršnihkoli resnih težav. Če ste vzeli preveč zdravila, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki

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

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

Občasni neželeni učinki

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

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

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

Redki neželeni učinki

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

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- laktacidoza (*glejte naslednji razdelek »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV«*),
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- razpad mišičnega tkiva,
- težave z jetri, kot so zlatenica, povečana ali zamaščena jetra, vnetje jeter (*hepatitis*).

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

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

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

- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

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

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

Če se vam pojavijo neželeni učinki

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

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

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

Možnost ponovnega zagona starih okužb

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

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

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

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

Spremeni se vam lahko oblika telesa

Bolnikom, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko zaradi spremenjene razporeditve maščevja spremeni telesna oblika.

- Maščobno tkivo na nogah, rokah in obrazu lahko izgine.
- Dodatno maščobno tkivo se lahko nabere okoli trebuha, na prsih ali notranjih organih.
- Na zadnji strani vratu se lahko pojavijo maščobne bule (včasih so jih imenovali bivolja grba).

Vzrok teh sprememb in dolgoročni vpliv na vaše zdravje dandanes nista znana. Če opazite spremembe oblike vašega telesa:

se posvetujte z zdravnikom..

Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga podobna zdravila (ZNRT), se lahko razvije stanje, ki se imenuje laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza se pojavi zaradi povečanja koncentracije mlečne kisline v telesu. Je zelo redka; če se pojavi, se ponavadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je smrtno nevarna, ker lahko povzroči odpoved notranjih organov.

Laktacidoza se bolj verjetno razvije pri ljudeh, ki imajo obolenje jeter, ali pri ljudeh s prekomerno telesno težo, še posebej ženskah.

Znaki laktacidoze vključujejo:

- globoko, hitro, oteženo dihanje,
- zaspanost,
- otrplost ali šibkost udov,
- slabost (*navzea*), bruhanje,
- bolečine v želodcu.

Med vašim zdravljenjem vas bo vaš zdravnik opazoval glede znakov laktacidoze. Če imate katerikoli simptom, ki je naveden zgoraj, ali katerikoli drug simptom, ki vas skrbi:

se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

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

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

Znaki ostonekroze so:

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

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Preostali učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

Kombinirano zdravljenje okužbe s HIV lahko povzroči tudi:

- povišane vrednosti mlečne kisline v krvi, kar v redkih primerih lahko povzroči laktacidozo;
- povišane vrednosti sladkorja in maščob (trigliceridov in holesterola) v krvi;

- odpornost na inzulin (če ste sladkorni bolnik, boste morda morali spremeniti odmerek inzulina za ureditev sladkorja v vaši krvi).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zavržite en mesec po prvem odprtju.

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Zdravilna učinkovina je lamivudin.

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

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemčija

Imetnik dovoljenja za promet

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Epivir 300 mg filmsko obložene tablete *lamivudin*

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Epivir in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Epivir

Ne jemljite zdravila Epivir:

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

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

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Epivir

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

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

- če imate **prekomerno telesno težo** (še posebej, če ste ženska);
- če imate **sladkorno bolezen** in uporabljate inzulin;
- če imate **težave z ledvicami**, vam bo zdravnik morda spremenil odmerke.

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

Bodite pozorni na pomembne simptome

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

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

Zaščitite druge ljudi

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

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

Druga zdravila in zdravilo Epivir

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

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

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

- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin (uporabljajo se pri zdravljenju **okužb s HIV** ali **okužb s hepatitisom B**);
- emtricitabin (uporablja se pri zdravljenju **okužb s HIV**);
- visoki odmerki antibiotika **kotrimoksazola**;
- kladribin (uporablja se za zdravljenje dlakastocelične levkemije).

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

Nosečnost

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

Zdravilo Epivir in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenemu otroku. Če ste zanosili, medtem ko ste jemali zdravilo Epivir, vas lahko zdravnik naroči na dodatne preglede (ki vključujejo preiskave krvi), da bo spremljal, če se vaš otrok razvija normalno.

Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze (ZVRT), je korist zaradi zmanjšane nevarnosti okužbe z virusom HIV večja od tveganja zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

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

Če dojdete ali razmišljate o dojenju:
se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako jemati zdravilo Epivir

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

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

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

Bodite v rednem stiku z zdravnikom

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

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

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli in otroci, ki so težki vsaj 30 kg:

- **ena tableta enkrat na dan.**

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

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Epivir, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli prevelik odmerek zdravila Epivir, je malo verjetno, da bi prišlo do kakršnihkoli resnih težav. Če ste vzeli preveč zdravila, se morate za dodatni nasvet obrniti na svojega zdravnika ali farmacevta ali pa na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Epivir

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki

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

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

Občasni neželeni učinki

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

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

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

Redki neželeni učinki

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

- resna alergijska reakcija, ki se kaže kot oteklina obraza, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju in dihanju,
- laktacidoza (*glejte naslednji razdelek »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV«*);
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*);
- razpad mišičnega tkiva;
- težave z jetri, kot so zlatenica, povečana ali zamaščena jetra, vnetje jeter (*hepatitis*).

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

- povečanje encima imenovanega amilaza.

Zelo redki neželeni učinki

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

- občutek mravljinčenja ali odrevenelost rok, nog, dlani ali stopal.

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

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

Če se vam pojavijo neželeni učinki

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

Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV

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

Možnost ponovnega zagona starih okužb

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

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

Če dobite znake okužbe, medtem ko jemljete zdravilo Epivir:

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

Spremeni se vam lahko oblika telesa

Bolnikom, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko zaradi spremenjene razporeditve maščevja spremeni telesna oblika.

- Maščobno tkivo na nogah, rokah in obrazu lahko izgine.
- Dodatno maščobno tkivo se lahko nabere okoli trebuha, na prsih ali notranjih organih.
- Na zadnji strani vratu se lahko pojavijo maščobne bule (včasih so jih imenovali bivolja grba).

Vzrok teh sprememb in dolgoročni vpliv na vaše zdravje dandanes nista znana. Če opazite spremembe oblike vašega telesa:

se posvetujte z zdravnikom.

Laktacidoza je redek, vendar resen neželeni učinek

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Epivir ali druga podobna zdravila (ZNRT), se lahko razvije stanje, ki se imenuje laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza se pojavi zaradi povečanja koncentracije mlečne kisline v telesu. Je zelo redka; če se pojavi, se ponavadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je življenjsko ogrožujoča, ker povzroči odpoved notranjih organov.

Laktacidoza se bolj verjetno razvije pri ljudeh, ki imajo obolenje jeter, ali pri ljudeh s prekomerno telesno težo, še posebej ženskah.

Znaki laktacidoze vključujejo:

- globoko, hitro, oteženo dihanje,
- zaspanost,
- otrplost ali šibkost udov,
- slabost (*navzea*), bruhanje,
- bolečine v želodcu.

Med vašim zdravljenjem vas bo vaš zdravnik opazoval glede znakov laktacidoze. Če imate katerikoli simptom, ki je naveden zgoraj, ali katerikoli drug simptom, ki vas skrbi:

se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

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

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

Znaki ostonekroze so:

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

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

se posvetujte z zdravnikom.

Preostali učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

Kombinirano zdravljenje okužbe s HIV lahko povzroči tudi:

- povišane vrednosti mlečne kisline v krvi, kar v redkih primerih lahko povzroči laktacidozo;
- povišane vrednosti sladkorja in maščob (trigliceridov in holesterola) v krvi;
- odpornost na inzulin (če ste sladkorni bolnik, boste morda morali spremeniti odmerek inzulina za ureditev sladkorja v vaši krvi).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Epivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zdravilo Epivir shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epivir

Zdravilna učinkovina je lamivudin.

Tablete vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi:

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

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

Izgled zdravila Epivir in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

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

ali

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

Imetnik dovoljenja za promet

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Velika Britanija

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Simi: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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