

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Epivir 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny.

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 150 mg zawiera 0,378 mg sodu.

Każda tabletki 300 mg zawiera 0,756 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Białe tabletki w kształcie rombu, z kreską dzielącą z wytłoczonym symbolem "GX CJ7" po obu stronach.

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Szare tabletki w kształcie rombu z wytłoczonym symbolem "GX EJ7" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Epivir jest wskazany jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Epivir powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Epivir może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki, tabletki najlepiej należy połykać w całości (nierozkruszone).

Produkt Epivir jest dostępny także w postaci roztworu doustnego do stosowania u dzieci w wieku

powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz u pacjentów, którzy nie mogą przełykać tabletek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których zmienia się leczenie lamiwudyną w postaci roztworu doustnego na leczenie lamiwudyną w postaci tabletek, powinni stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania właściwych dla danej postaci farmaceutycznej (patrz punkt 5.2).

Ewentualnie, jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Zalecana dawka preparatu Epivir wynosi 300 mg na dobę. Może być ona przyjmowana albo jako 150 mg dwa razy na dobę lub 300 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Tabletka 300 mg może być stosowana tylko raz na dobę.

Dzieci (o masie ciała mniejszej niż 25kg):

Zalecane jest dawkowanie produktu Epivir w postaci tabletek w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg do < 25 kg: zalecana dawka wynosi 225 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) rano i 150 mg (cała tabletki 150 mg) wieczorem, albo 225 mg (półtorej tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg: zalecana dawka wynosi 150 mg na dobę. Może być podane albo 75 mg (pół tabletki 150 mg) dwa razy na dobę, albo 150 mg (cała tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci w wieku od trzech miesięcy: ponieważ nie można zapewnić odpowiedniego dawkowania w tej populacji z zastosowaniem tabletek bez kreski dzielącej, zalecane jest zastosowanie produktu Epivir w postaci tabletek z kreską dzielącą o mocy 150 mg i postępowanie zgodnie z zaleconym dawkowaniem.

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy życia: dostępne dane są ograniczone i nie są wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach od ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej, ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

Zaburzenie czynności nerek: Stężenie lamiwudyny zwiększa się u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. U pacjentów, u których klirens kreatyniny spada poniżej 30 ml/min, dawkę leku należy więc dostosować przy użyciu roztworu doustnego preparatu Epivir (patrz tabele).

Zalecane dawkowanie – Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥ 50	300 mg lub 150 mg	300 mg raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę
30 do <50	150 mg	150 mg raz na dobę
<30 Ze względu na to, że wymagane są dawki mniejsze niż 150 mg, zaleca się stosowanie roztworu doustnego		
15 do < 30	150 mg	100 mg raz na dobę
5 do < 15	150 mg	50 mg raz na dobę
<5	50 mg	25 mg raz na dobę

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek. Opierając się na założeniu, że klirens kreatyniny i klirens lamiwudyny u dorosłych i u dzieci są skorelowane, zaleca się zmniejszenie dawki leku u dzieci z zaburzoną czynnością nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, w takiej samej proporcji, jak u dorosłych. Produkt Epivir w postaci roztworu doustnego o mocy 10 mg/ml może być najbardziej odpowiedni do podawania zalecanych dawek u dzieci z zaburzeniami czynności nerek w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Zalecane dawkowanie: Dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥50	10 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc. raz na dobę lub 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
30 do <50	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc. raz na dobę
15 do <30	5 mg/kg mc.	3,3 mg/kg mc. raz na dobę
5 do <15	5 mg/kg mc.	1,6 mg/kg mc. raz na dobę
<5	1,6 mg/kg mc.	0,9 mg/kg mc. raz na dobę

Zaburzenia czynności wątroby: Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby. Opierając się na tych wynikach można stwierdzić, że nie jest konieczna zmiana dawkowania lamiwudyny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, chyba że wystąpi niewydolność nerek.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania preparatu Epivir w monoterapii.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek końcowy okres półtrwania lamiwudyny zwiększa się na skutek zmniejszenia klirensu, dlatego dawkę należy wówczas dostosować (patrz punkt 4.2).

Terapia trzema nukleozydami: Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim poziomie i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy lamiwudyna była skojarzona z fumaranem dizoproksylu tenofowiru i abakawirem jak również z fumaranem dizoproksylu tenofowiru

i didanozyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Zakażenia oportunistyczne: U pacjentów przyjmujących Eпивir lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą rozwijać się oportunistyczne zakażenia oraz inne powikłania związane z zakażeniem wirusem HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Zapalenie trzustki: Notowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie preparatu Eпивir należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego: Analogi nukleozydów i nukleotydydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby wątroby: Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeffix.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu

leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

Jeżeli leczenie preparatem Epivir u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre zaostrzenie zapalenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeffix).

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Dzieci i młodzież: W badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1, badanie ARROW) odnotowano mniejszą częstość osiągnięcia supresji wirusologicznej i częściej występującą oporność wirusa u dzieci otrzymujących Epivir w postaci roztworu doustnego w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt w postaci tabletek. Jeśli to możliwe, należy stosować u dzieci produkt Epivir w postaci tabletek.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje z innymi lekami: Produktu leczniczego Epivir nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze:

Sód: ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych jest małe, co wynika z ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania z białkami i prawie całkowitego klirensu nerkowego.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak dostosowania dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania ko-trimoksazolu należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania lamiwudyny z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i toksoplazmozy.

Możliwość interakcji z innymi lekami stosowanymi jednocześnie należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w wyniku

transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazują interakcji z lamiwudyną. Analogi nukleozydów (np. didanozyna), podobnie jak zydowudyna, nie są wydalane w tym mechanizmie i dlatego jest mało prawdopodobne, aby występowały interakcje z lamiwudyną.

Obserwowano umiarkowane zwiększenie C_{max} zydowudyny (28%) podczas skojarzonego podawania z lamiwudyną, natomiast całkowita ekspozycja leku (AUC) nie ulegała znaczącym zmianom. Zydowudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Ze względu na podobieństwa, nie należy podawać produktu Epivir równocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu Epivir nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

W metabolizmie lamiwudyny nie bierze udziału CYP3A, dlatego interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. PI) są mało prawdopodobne.

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Epivir z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólnie, podejmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

Badania lamiwudyny na zwierzętach wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Produkt Epivir może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Na podstawie tych danych ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest bardzo mało prawdopodobne.

U pacjentek ze współistniejącym zapaleniem wątroby, leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Zaburzenia mitochondrialne:

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie

analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym lamiwudyna przenika do mleka matek i osiąga stężenia podobne do występujących w surowicy. Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w osoczu dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna nie wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Odnotowano następujące działania niepożądane podczas leczenia preparatem Epivir pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Działania niepożądane uważane jako przynajmniej możliwie związane z leczeniem są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia

Bardzo rzadko: Czysta aplazja układu czerwonokrwinkowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, bezsenność

Bardzo rzadko: Obwodowa neuropatia (lub parestezje)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel, objawy ze strony nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze brzucha, biegunka

Rzadko: Zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)

Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, łysienie
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: Bóle stawów, choroby mięśni
Rzadko: Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: Zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U zakażonych wirusem HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz rozdział 4.4).

Dzieci i młodzież

Spśród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

Po podawaniu lamiwudyny w bardzo dużych dawkach w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania leku należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające. Ponieważ lamiwudyna może być usuwana z organizmu za pomocą dializy, w leczeniu jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi nukleozydów, kod ATC: J05A F05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który wykazuje aktywność przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) i wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Jest przekształcana wewnątrzkomórkowo do aktywnej pochodnej 5'-trójfosforanu lamiwudyny. Główny mechanizm jej działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Trójfosforan hamuje selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; wykazuje również działanie przeciwko opornym na zydowudynę wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna, newirapina i zydowudyna).

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydów leków przeciwretrowirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwretrowirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i zwiększenie liczby komórek CD₄. Punkty końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka postępu choroby i śmiertelności.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie szczepów opornych na zydowudynę u osób uprzednio nie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi.

Lamiwudyna jest szeroko stosowana jako składnik przeciwtretowirusowego leczenia, w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI) lub z innych grup (PI, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Dane z badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących lamiwudynę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (abakawirem, newirapiną/efawirenzem lub zydowudyną) wykazały, że profil oporności zaobserwowany u dzieci i młodzieży jest podobny do występującego u dorosłych, pod względem wykrytych substytucji genotypowych i częstości względnej.

W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego jednocześnie z innymi lekami przeciwtretowirusowymi w postaci roztworu doustnego zaobserwowano częstsze rozwijanie się oporności wirusa w porównaniu do dzieci otrzymujących produkt w postaci tabletek (patrz opis doświadczeń klinicznych zebranych w populacji dzieci i młodzieży (badanie ARROW) i punkt 5.2).

Zestawy wielolekowe przeciwtretowirusowej terapii zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano leków przeciwtretowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę, a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę, jak wykazano, wykazuje skuteczne działanie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych patrz Informacja dotycząca preparatu Zeffix). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg na dobę (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi) wykazuje skuteczność.

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych dotyczących lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

Dawkowanie jeden raz na dobę (300 mg jeden raz na dobę): badania kliniczne nie wykazały różnic między schematem dawkowania preparatu Eпивir raz na dobę a dwa razy na dobę. Wyniki tych badań pochodzą od pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwtretowirusowo, głównie obejmowały one pacjentów z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV (Stopień A wg CDC).

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwtretowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w pierwszym roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po \geq 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W momencie randomizacji do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę (Tydzień 0), u pacjentów, którzy otrzymywali produkt w postaci tabletek, wystąpił większy odsetek supresji wirusa, niż u tych, którzy otrzymywali którykolwiek produkt w postaci roztworu doustnego w dowolnym momencie badania. Różnice te zaobserwowano w każdej z grup wiekowych objętych badaniem. Różnice stopnia supresji pomiędzy produktami w postaci tabletek a produktami w postaci roztworów doustnych utrzymały się do tygodnia 96, przy dawkowaniu raz na dobę.

Odsetek pacjentów w badaniu ARROW otrzymujących abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną, randomizowanych do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę, z mianem HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: analiza w podgrupach w zależności od zastosowanej postaci farmaceutycznej

	Dwa razy na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)	Raz na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)
Tydzień 0 (po 36 tygodniach leczenia)		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	14/26 (54)	15/30 (50)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	236/305 (77)	222/305 (73)
Tydzień 96		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	13/26 (50)	17/30 (57)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	221/300 (74)	213/301 (71)

Analizy oporności genotypowej przeprowadzono na próbach z mianem HIV-1 RNA w osoczu > 1000 kopii/ml. Więcej przypadków oporności wykryto w grupie pacjentów, którzy otrzymali lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego, w porównaniu do tych, którzy otrzymali podobne dawki w postaci tabletek. Jest to zgodne z mniejszą częstością supresji wirusa obserwowaną u tych pacjentów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi między 80-85%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. W oparciu o dane pochodzące z badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników, przy dawkach terapeutycznych 150 mg dwa razy na dobę, średnie C_{max} i C_{min} lamiwudyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24%) i 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27%). Średnie AUC, w okresie między dawkami co 12 godzin wynosiło 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18%). W zakresie dawek terapeutycznych 300 mg raz na dobę, średnie C_{max} i C_{min} w stanie stacjonarnym oraz AUC w czasie 24 godzin wynosiły odpowiednio 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26%), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34%) i 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Tabletki 150 mg i 300 mg po uwzględnieniu proporcjonalności dawki są biorównoważne w zakresie AUC_{∞} , C_{max} i t_{max} . Podawanie produktu Epivir w postaci tabletek jest u dorosłych biorównoważne do podawania produktu Epivir w postaci roztworu doustnego w zakresie AUC_{∞} i C_{max} . Różnice w absorpcji zaobserwowano pomiędzy grupami pacjentów dorosłych a dzieci i młodzieży (patrz Specjalne grupy pacjentów).

Przyjmowanie lamiwudyny z pokarmem powoduje wydłużenie t_{max} i obniżenie C_{max} (zmniejszenie o 47%). Jednakże nie obserwowano (na podstawie AUC) wydłużenia czasu wchłaniania lamiwudyny.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Podawanie jednoczesne z zydowudyną powoduje o 13% zwiększenie ekspozycji na zydowudynę i o 28%

zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Nie uważa się, aby miało to znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjenta i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Dystrybucja

Z badań dotyczących dożylnego podawania leku wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg mc. Odbywa się on głównie przez nerki (>70%) w wyniku aktywnego wydzielania przez kanaliki nerkowe.

Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznych dawek leku i w niewielkim stopniu wiąże z głównymi białkami osocza, albuminami (<16%-36% albumin w surowicy w badaniach *in vitro*).

Nieliczne dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń PMR/surowica lamiwudyny po 2-4 godzinach po podaniu doustnym wynosi około 0,12. Rzeczywisty zakres penetracji oraz związek z kliniczną skutecznością nie jest znany.

Metabolizm

Okres półtrwania lamiwudyny w osoczu po podaniu doustnym wynosi 18 do 19 godzin, a postać aktywna, wewnątrzkomórkowy trójfosforan lamiwudyny, ma wydłużony końcowy okres półtrwania w komórce (16 do 19 godzin). U 60 zdrowych dorosłych ochotników wykazano, że dawka preparatu Epivir 300 mg podawana raz na dobę jest w stanie stacjonarnym farmakokinetycznie równoważna dawce preparatu Epivir 150 mg podawanej 2 razy na dobę, po uwzględnieniu AUC_{24} i C_{max} wewnątrzkomórkowego trójfosforanu.

Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolizmu jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu wątrobowego (5%-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Eliminacja

Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazują, że zaburzenie czynności nerek wpływa na wydalanie lamiwudyny. Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min jest przedstawiony w punkcie dotyczącym dawkowania (patrz punkt 4.2).

Interakcja z trimetoprymem, składnikiem ko-trimoksazolu, powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę w dawkach terapeutycznych. Nie wymaga to jednak dostosowywania dawek leku, chyba że u pacjenta wystąpią także zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.5 i 4.2). Podawanie ko-trimoksazolu z lamiwudyną u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga starannej oceny.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci: całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58-66%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci, podanie lamiwudyny w tabletkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci tabletek skutkowało większymi wartościami AUC_{∞} i C_{max} lamiwudyny znajdującej się w osoczu niż po podaniu lamiwudyny w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono większą ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc. i tabletki doustne mają większą biodostępność (patrz punkt 4.2). Badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek

wykazały, że stosowanie raz na dobę skutkuje równoważnymi wartościami AUC₀₋₂₄ do dawkowania dwa razy na dobę, przy zachowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej.

Dane farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia są ograniczone. U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens lamiwudyny po podaniu doustnym był zmniejszony w porównaniu ze starszymi dziećmi i prawdopodobnie jest to spowodowane niedojrzałością nerek i zmiennym stopniem wchłaniania. Tak więc w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji na lek, jaka występuje u dorosłych i u starszych dzieci, odpowiednia dawka dla noworodków wynosi 4 mg/kg mc./dobę. Ocena przesączania kłębuszkowego wskazuje, że dla osiągnięcia podobnej ekspozycji na lek u dorosłych i u dzieci odpowiednia dawka u dzieci w wieku 6 tygodni życia i starszych powinna wynosić 8 mg/kg mc./dobę.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) (µg.h/ml) lamiwudyny znajdującej się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Lamiwudyna 8 mg/kg raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Lamiwudyna 4 mg/kg dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę versus dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK podbadanie część 1	3 do 12 lat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) lamiwudyny znajdującej się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml przy dawkowaniu raz na dobę oraz 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml przy podawaniu dwa razy na dobę.

Ciąża: Po podaniu doustnym właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny w późnym okresie ciąży były podobne, jak u kobiet nie będących w ciąży.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych u zwierząt, którym podawano duże dawki lamiwudyny, nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. W przypadku stosowania największych dawek obserwowano niewielki wpływ na czynność nerek i wątroby, w tym sporadycznie zmniejszenie masy wątroby. Istotnym klinicznie objawem było zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

Lamiwudyna nie wykazuje działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak inne analogi nukleozydów, wykazuje aktywność w testach cytotogenetycznych *in vitro* i w testach wywoływania chłoniaka u myszy. Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia leku w osoczu są około 40-50 razy większe niż te, które występują podczas stosowania dawek

lecniczych. Działanie mutagenne lamiwudyny nie zostało potwierdzone w testach *in vivo*, stąd należy wnioskować, że lamiwudyna nie powinna stanowić ryzyka mutagennego u pacjentów poddawanych takiemu leczeniu.

W badaniu genotoksyczności przezłożyskowej przeprowadzonym u małp porównywano samą zydowudynę i skojarzenie zydowudyny z lamiwudyną przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi. Badanie wykazało, że płody poddane ekspozycji odpowiedniego połączenia lekowego *in utero* mają zwiększony stopień włączania analogu nukleozydowego do DNA wielu narządów płodu oraz występują u nich częściej skrócenia telomerów, niż u płodów poddanych ekspozycji samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości u szczurów i myszy wskazują na brak potencjalnego działania rakotwórczego u ludzi.

Badania dotyczące płodności przeprowadzone u szczurów wykazały, że lamiwudyna nie wpływa na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Polisorbat 80

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Czarny tlenek żelaza (E172)
Makrogol
Polisorbat 80

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Butelki HDPE:	5 lat
Blistry PVC/folia aluminiowa:	2 lata

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Butelki HDPE:	3 lata
Blistry PVC/folia aluminiowa:	2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Butelki HDPE z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci lub blistry z folii PVC/aluminium, zawierające 60 tabletek powlekanych.

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Butelki HDPE z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci lub blistry z folii PVC/aluminium, zawierające 30 tabletek powlekanych.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Epivir 150 mg tabletki powlekane

EU/1/96/015/001 (butelka)
EU/1/96/015/004 (blistry)

Epivir 300 mg tabletki powlekane

EU/1/96/015/003 (butelka)
EU/1/96/015/005 (blistry)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Epivir 150 mg tabletki powlekane

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 sierpnia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2006

Epivir 300 mg tabletki powlekane

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 10 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 10 mg lamiwudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka 15 ml zawiera 3 g sacharozy (20% w/v)
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Każda dawka 15 ml zawiera 300 mg glikolu propylenowego.
Każda dawka 15 ml zawiera 39 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Epivir jest wskazany jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Epivir powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Epivir może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt Epivir jest dostępny również w postaci tabletek dla pacjentów o masie ciała co najmniej 14 kg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których zmienia się leczenie lamiwudyną w postaci tabletek na leczenie lamiwudyną w postaci roztworu doustnego, powinni stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania właściwych dla danej postaci farmaceutycznej (patrz punkt 5.2).

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Zalecana dawka preparatu Epivir wynosi 300 mg na dobę. Może być ona przyjmowana albo jako 150 mg (15 ml) dwa razy na dobę lub 300 mg (30 ml) raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci (o masie ciała mniejszej niż 25 kg):

Dzieci w wieku od 1 roku: zalecana dawka wynosi 0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 1 ml/kg mc. (10 mg/kg mc.) raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 1 roku: zalecana dawka wynosi 0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.) dwa razy na dobę. Jeśli schemat dawkowania dwa razy na dobę nie jest odpowiedni, można rozważyć dawkowanie raz na dobę (10 mg/kg mc. na dobę). Należy wziąć pod uwagę, że dane dotyczące schematu dawkowania raz na dobę są bardzo ograniczone w tej populacji (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy: Dostępne dane są ograniczone i nie są wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt. 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach od ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej, ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

Zaburzenie czynności nerek: Stężenie lamiwudyny zwiększa się u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Dawkowanie leku powinno więc być skorygowane (patrz: tabele).

Zalecane dawkowanie: Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥ 50	300 mg (30 ml) lub 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) raz na dobę lub 150 mg (15 ml) dwa razy na dobę
30 do <50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) raz na dobę
15 do <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) raz na dobę
5 do <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) raz na dobę
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) raz na dobę

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek. Opierając się na założeniu, że klirens kreatyniny i klirens lamiwudyny u dorosłych i u dzieci są skorelowane, zaleca się zmniejszenie dawki leku u dzieci z zaburzoną czynnością nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, w takiej samej proporcji, jak u dorosłych. Produkt Epivir w postaci roztworu doustnego o mocy 10 mg/ml może być najbardziej odpowiedni do podawania zalecanych dawek u dzieci z zaburzeniami czynności nerek w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Zalecane dawkowanie: Dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 25 kg:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pierwsza dawka	Dawka podtrzymująca
≥ 50	10 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc. raz na dobę lub 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę

30 do <50	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc. raz na dobę
15 do <30	5 mg/kg mc.	3,3 mg/kg mc. raz na dobę
5 do <15	5 mg/kg mc.	1,6 mg/kg mc. raz na dobę
<5	1,6 mg/kg mc.	0,9 mg/kg mc. raz na dobę

Zaburzenia czynności wątroby: Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby. Opierając się na tych wynikach można stwierdzić, że nie jest konieczna zmiana dawkowania lamiwudyny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, chyba że wystąpi niewydolność nerek.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania preparatu Epivir w monoterapii.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek końcowy okres półtrwania lamiwudyny zwiększa się na skutek zmniejszenia klirensu, dlatego dawkę należy wówczas dostosować (patrz punkt. 4.2).

Terapia trzema nukleozydami: Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim poziomie i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy lamiwudyna była skojarzona z fumaranem dizoproksylu tenofowiru i abakawirem jak również z fumaranem dizoproksylu tenofowiru i didanozyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Zakażenia oportunistyczne: U pacjentów przyjmujących Epivir lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą rozwijać się oportunistyczne zakażenia oraz inne powikłania związane z zakażeniem wirusem HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Zapalenie trzustki: Notowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie preparatu Epivir należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego: Analogi nukleozydów i nukleotydydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić

zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby wątroby: Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeffix.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby.

Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

Jeżeli leczenie preparatem Epivir u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre zaostrzenie zapalenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeffix).

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze: Pacjenci z cukrzycą powinni być poinformowani, że każda dawka (150 mg=15 ml) zawiera 3 g sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Epivir zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu. Mogą one powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten produkt leczniczy zawiera 39 mg sodu w 15 ml, co odpowiada 1,95% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież: W badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1, badanie ARROW)

odnotowano mniejszą częstość osiągnięcia supresji wirusologicznej i częściej występującą oporność wirusa u dzieci otrzymujących Epivir w postaci roztworu doustnego w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt w postaci tabletek.

Jeśli to możliwe, u dzieci należy stosować schemat dawkowania uwzględniający wyłącznie produkt w postaci tabletek. Produkt Epivir w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z lekami zawierającymi sorbitol należy podawać jedynie wtedy, gdy nie można zastosować schematu dawkowania uwzględniającego produkt wyłącznie w postaci tabletek, a korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, w tym mniejszej supresji wirusa. Podczas podawania produktu Epivir z długotrwale stosowanymi lekami zawierającymi sorbitol (np. Ziagen w postaci roztworu doustnego), należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1. Chociaż nie było to badane, tego samego działania należy spodziewać się w przypadku innych działających osmotycznie polioli lub alkoholi cukrowych (np. ksylitolu, mannitolu, laktytolu, maltytolu (patrz punkt 4.5)).

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje z innymi lekami: Produktu leczniczego Epivir nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych jest małe, co wynika z ograniczonego metabolizmu i niewielkiego wiązania z białkami i prawie całkowitego klirensu nerkowego.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak dostosowania dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania ko-trimoksazolu należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania lamiwudyny z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i toksoplazmozy.

Możliwość interakcji z innymi lekami stosowanymi jednocześnie należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w wyniku transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazują interakcji z lamiwudyną. Analogi nukleozydów (np. didanozyna), podobnie jak zydowudyna, nie są wydalane w tym mechanizmie i dlatego jest mało prawdopodobne, aby występowały interakcje z lamiwudyną.

Obserwowano umiarkowane zwiększenie C_{max} zydowudyny (28%) podczas skojarzonego podawania z lamiwudyną, natomiast całkowita ekspozycja leku (AUC) nie ulegała znaczącym zmianom. Zydowudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Ze względu na podobieństwa, nie należy podawać produktu Epivir równocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina. Ponadto produktu Epivir nie należy przyjmować jednocześnie z

innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

In vitro lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną. Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

W metabolizmie lamiwudyny nie bierze udziału CYP3A, dlatego interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. PI) są mało prawdopodobne.

Podanie roztworu sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) jednocześnie z pojedynczą dawką 300 mg lamiwudyny w postaci roztworu doustnego spowodowało u dorosłych zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na lamiwudynę (AUC_{∞}) o 14%, 32% i 36% oraz wartości C_{max} lamiwudyny o 28%, 52% i 55%. Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Epivir z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólnie, podejmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

Badania lamiwudyny na zwierzętach wykazały zwiększenie liczby przypadków wczesnego obumarcia zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przenikanie lamiwudyny przez łożysko u ludzi.

Ponad 1000 obserwacji dotyczących przebiegu ciąży u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w pierwszym trymestrze i ponad 1000 obserwacji u kobiet, które przyjmowały lamiwudynę w drugim i trzecim trymestrze wskazuje, że lek nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Produkt Epivir może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Na podstawie tych danych ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest bardzo mało prawdopodobne.

U pacjentek ze współistniejącym zapaleniem wątroby, leczonych lamiwudyną, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lamiwudyną.

Zaburzenia mitochondrialne:

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym lamiwudyna przenika do mleka matek i osiąga stężenia podobne do występujących w surowicy. Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w osoczu dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy. Zaleca się, aby

kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna nie wpływała na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Odnotowano następujące działania niepożądane podczas leczenia preparatem Epivir pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Działania niepożądane uważane jako przynajmniej możliwie związane z leczeniem są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia

Bardzo rzadko: Czysta aplazja układu czerwonych krwinek.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, bezsenność

Bardzo rzadko: Obwodowa neuropatia (lub parestezje)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel, objawy ze strony nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze brzucha, biegunka

Rzadko: Zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)

Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, łysienie

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Bóle stawów, choroby mięśni

Rzadko: Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka.

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U zakażonych wirusem HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).(patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz rozdział 4.4).

Dzieci i młodzież

Spośród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

Po podawaniu lamiwudyny w bardzo dużych dawkach w badaniach toksyczności ostrej u zwierząt nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. Nie obserwowano charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych w wyniku ostrego przedawkowania lamiwudyny, poza tymi, które wymieniono jako działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania leku należy obserwować pacjenta i w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające. Ponieważ lamiwudyna może być usuwana z organizmu za pomocą dializy, w leczeniu jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi nukleozydów, kod ATC: J05A F05.

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który wykazuje aktywność przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) i wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Jest przekształcana wewnątrzkomórkowo do aktywnej pochodnej 5'-trójfosforanu lamiwudyny. Główny mechanizm jej działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Trójfosforan hamuje selektywnie replikację wirusa HIV-1

i HIV-2 *in vitro*; wykazuje również działanie przeciwko opornym na zydowudynę wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna, newirapina i zydowudyna).

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy oporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego pomimo wystąpienia mutacji M184V zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydów leków przeciwretrowirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwretrowirusowe działanie na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych, lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i zwiększenie liczby komórek CD₄. Punkty końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka postępu choroby i śmiertelności.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie szczepów opornych na zydowudynę u osób uprzednio nie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi.

Lamiwudyna jest szeroko stosowana jako składnik przeciwretrowirusowego leczenia, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI) lub z innych grup (PI, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Dane z badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących lamiwudynę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (abakawirem, newirapiną/efawirenzem lub zydowudyną) wykazały, że profil oporności zaobserwowany u dzieci i młodzieży jest podobny do występującego u dorosłych, pod względem wykrytych substytucji genotypowych i częstości względnej.

W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego zaobserwowano częstsze rozwijanie się oporności wirusa w porównaniu do dzieci otrzymujących produkt w postaci tabletek (patrz opis doświadczeń klinicznych zebranych w populacji dzieci i młodzieży (badanie ARROW) i punkt 5.2).

Zestawy wielolekowe przeciwretrowirusowej terapii zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano leków przeciwretrowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę, a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę, jak wykazano, wykazuje skuteczne działanie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych patrz Informacja dotycząca preparatu Zeffix). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg na dobę (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wykazuje skuteczność.

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych dotyczących lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

Dawkowanie jeden raz na dobę (300 mg jeden raz na dobę): badania kliniczne nie wykazały różnic między schematem dawkowania preparatu Epivir raz na dobę a dwa razy na dobę. Wyniki tych badań pochodzą od pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, głównie obejmowały one pacjentów z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV (Stopień A wg CDC).

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w pierwszym roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po ≥ 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	242/331 (73)	236/330 (72)

Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W momencie randomizacji do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę (Tydzień 0), u pacjentów, którzy otrzymywali produkt w postaci tabletek, wystąpił większy odsetek supresji wirusa, niż u tych, którzy otrzymywali którykolwiek produkt w postaci roztworu doustnego w dowolnym momencie badania. Różnice te zaobserwowano w każdej z grup wiekowych objętych badaniem. Różnice stopnia supresji pomiędzy produktami w postaci tabletek a produktami w postaci roztworów doustnych utrzymały się do tygodnia 96, przy dawkowaniu raz na dobę.

Odsetek pacjentów w badaniu ARROW otrzymujących abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną, randomizowanych do grup z dawkowaniem raz na dobę i dwa razy na dobę, z mianem HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: analiza w podgrupach w zależności od zastosowanej postaci farmaceutycznej

	Dwa razy na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)	Raz na dobę Miano HIV-1 RNA w osoczu < 80 kopii/ml: n/N (%)
Tydzień 0 (po 36 tygodniach leczenia)		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	14/26 (54)	15/30 (50)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	236/305 (77)	222/305 (73)
Tydzień 96		
Schemat dawkowania z zastosowaniem któregośkolwiek roztworu doustnego w dowolnym momencie badania	13/26 (50)	17/30 (57)
Schemat dawkowania z zastosowaniem tabletek przez cały okres badania	221/300 (74)	213/301 (71)

Analizy oporności genotypowej przeprowadzono na próbach z mianem HIV-1 RNA w osoczu > 1000 kopii/ml. Więcej przypadków oporności wykryto w grupie pacjentów, którzy otrzymali lamiwudynę w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego, w porównaniu do tych, którzy otrzymali podobne dawki w postaci tabletek. Jest to zgodne z

mniejszą częstością supresji wirusa obserwowaną u tych pacjentów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych zazwyczaj wynosi między 80-85%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. W oparciu o dane pochodzące z badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników, przy dawkach terapeutycznych 150 mg dwa razy na dobę, średnie C_{max} i C_{min} lamiwudyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24%) i 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27%). Średnie AUC, w okresie między dawkami co 12 godzin wynosiło 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18%). W zakresie dawek terapeutycznych 300 mg raz na dobę, średnie C_{max} i C_{min} w stanie stacjonarnym oraz AUC w czasie 24 godzin wynosiły odpowiednio 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26%), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34%) i 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Przyjmowanie lamiwudyny z pokarmem powoduje wydłużenie t_{max} i obniżenie C_{max} (zmniejszenie o 47%). Jednakże nie obserwowano (na podstawie AUC) wydłużenia czasu wchłaniania lamiwudyny. Nie oczekuje się, aby podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu miało wpływ na jakość farmaceutyczną, a tym samym na działanie kliniczne. Wniosek ten oparty jest na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych przy założeniu, że pacjent rozkrusza i przenosi do mieszaniny 100% tabletki i przyjmuje ją natychmiast po sporządzeniu.

Podawanie jednoczesne z zydowudyną powoduje o 13% zwiększenie ekspozycji na zydowudynę i o 28% zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Nie uważa się, aby miało to znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjenta i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Dystrybucja

Z badań dotyczących dożylnego podawania leku wynika, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg mc. Odbywa się on głównie przez nerki (>70%) w wyniku aktywnego wydzielenia przez kanalikuli nerkowe.

Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznych dawek leku i w niewielkim stopniu wiąże się z głównymi białkami osocza, albuminami (<16%-36% albumin w surowicy w badaniach *in vitro*).

Nieliczne dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń PMR/surowica lamiwudyny po 2-4 godzinach po podaniu doustnym wynosi około 0,12. Rzeczywisty zakres penetracji oraz związek z kliniczną skutecznością nie jest znany.

Metabolizm

Okres półtrwania lamiwudyny w osoczu po podaniu doustnym wynosi 18 do 19 godzin, a postać aktywna, wewnątrzkomórkowy trójfosforan lamiwudyny ma wydłużony końcowy okres półtrwania w komórce (16 do 19 godzin). U 60 zdrowych dorosłych ochotników wykazano, że dawka preparatu Epivir 300 mg podawana raz na dobę jest w stanie stacjonarnym farmakokinetycznie równoważna dawce preparatu Epivir 150 mg podawanej 2 razy na dobę po uwzględnieniu AUC_{24} i C_{max} wewnątrzkomórkowego trójfosforanu.

Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolizmu jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu wątrobowego (5%-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Eliminacja

Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazują, że zaburzenie czynności nerek wpływa na wydalanie lamiwudyny. Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min jest przedstawiony w punkcie dotyczącym dawkowania (patrz punkt. 4.2).

Interakcja z trimetoprymem, składnikiem ko-trimoksazolu, powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę w dawkach terapeutycznych. Nie wymaga to jednak dostosowywania dawek leku, chyba że u pacjenta wystąpią także zaburzenia czynności nerek (patrz punkty. 4.5 i 4.2). Podawanie ko-trimoksazolu z lamiwudyną u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga starannej oceny.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci: całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58-66%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci, podanie lamiwudyny w tabletkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi w postaci tabletek skutkowało większymi wartościami AUC_{∞} i C_{max} lamiwudyny znajdującej się w osoczu, niż po podaniu lamiwudyny w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi w postaci roztworu doustnego. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących lamiwudynę w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono większą ekspozycję na lamiwudynę znajdującą się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc.. i tabletki doustne mają większą biodostępność (patrz punkt 4.2). Badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek wykazały, że stosowanie raz na dobę skutkuje równoważnymi wartościami AUC_{0-24} do dawkowania dwa razy na dobę, przy zachowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej.

Dane farmakokinetyczne u dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia są ograniczone. U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens lamiwudyny po podaniu doustnym był zmniejszony w porównaniu ze starszymi dziećmi i prawdopodobnie jest to spowodowane niedojrzałością nerek i zmiennym stopniem wchłaniania. Tak więc w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji na lek, jaka występuje u dorosłych i u starszych dzieci, odpowiednia dawka dla noworodków wynosi 4 mg/kg mc./dobę. Ocena przesączania kłębuszkowego wskazuje, że dla osiągnięcia podobnej ekspozycji na lek u dorosłych i u dzieci odpowiednia dawka u dzieci w wieku 6 tygodni życia i starszych powinna wynosić 8 mg/kg mc./dobę.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) lamiwudyny znajdującej się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Lamiwudyna 8 mg/kg raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Lamiwudyna 4 mg/kg dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę <i>versus</i> dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK podbadanie część 1	3 do 12 lat (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)

PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)
----------	----------------------------	----------------------	-----------------------	----------------------

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) lamiwudyny znajdującej się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml przy dawkowaniu raz na dobę oraz 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml przy podawaniu dwa razy na dobę.

Ciąża: Po podaniu doustnym właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny w późnym okresie ciąży były podobne, jak u kobiet nie będących w ciąży.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych u zwierząt, którym podawano duże dawki lamiwudyny, nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. W przypadku stosowania największych dawek obserwowano niewielki wpływ na czynność nerek i wątroby, w tym sporadycznie zmniejszenie masy wątroby. Istotnym klinicznie objawem było zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

Lamiwudyna nie wykazuje działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak inne analogi nukleozydów, wykazuje aktywność w testach cytogenetycznych *in vitro* i w testach wywoływania chłoniaka u myszy. Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia leku w osoczu są około 40-50 razy większe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Działanie mutagenne lamiwudyny nie zostało potwierdzone w testach *in vivo*, stąd należy wnioskować, że lamiwudyna nie powinna stanowić ryzyka mutagennego u pacjentów poddawanych takiemu leczeniu.

W badaniu genotoksyczności przezłożyskowej przeprowadzonym u małp porównywano samą zydowudynę i skojarzenie zydowudyny z lamiwudyną przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi. Badanie wykazało, że płody poddane ekspozycji odpowiedniego połączenia lekowego *in utero* mają zwiększony stopień włączania analogu nukleozydowego do DNA wielu narządów płodu oraz występują u nich częściej skrócenia telomerów, niż u płodów poddanych ekspozycji samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości u szczurów i myszy wskazują na brak potencjalnego działania rakotwórczego u ludzi.

Badania dotyczące płodności przeprowadzone u szczurów wykazały, że lamiwudyna nie wpływa na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza 20% w/v (3 g /15 ml)
 Metylu parahydroksybenzoesan
 Propylu parahydroksybenzoesan
 Kwas cytrynowy bezwodny
 Glikol propylenowy
 Sodu cytrynian
 Sztuczna substancja smakowa i zapachowa truskawkowa
 Sztuczna substancja smakowa i zapachowa bananowa
 Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Kartoniki zawierające 240 ml roztworu doustnego w białej butelce z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera również polietylenowy łącznik do strzykawki oraz strzykawkę dozującą do podawania doustnego o pojemności 10 ml składającą się z polipropylenowego cylindra (z podziałką w ml) oraz polietylenowego tłoka.

Strzykawka dozująca do podania doustnego jest dołączona w celu dokładnego odmierzenia przepisanej dawki roztworu doustnego. Instrukcja użycia znajduje się w opakowaniu.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 sierpnia 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2006.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO.**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Roztwór doustny:

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO.

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ, 60 TABLETEK POWLEKANYCH (150 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 150 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
Tabletki z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

epivir 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA – 60 TABLETEK POWLEKANYCH (150 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 150 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
Tabletki z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY – 60 TABLETEK POWLEKANYCH (150 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 150 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

epivir 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 150 mg tabletki
Lamiwudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ - ROZTWÓR DOUSTNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 10 mg/ml roztwór doustny
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 10 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera także cukier, substancje konserwujące: metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, glikol propylenowy i sól.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka zawiera:
240 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

epivir 10 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA - ROZTWÓR DOUSTNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 10 mg/ml roztwór doustny
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 10 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera także cukier, substancje konserwujące: metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, glikol propylenowy i sól.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka zawiera:
240 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ - 30 TABLETEK POWLEKANYCH (300 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

epivir 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA - 30 TABLETEK POWLEKANYCH (300 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY – 30 TABLETEK POWLEKANYCH (300 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 300 mg tabletki powlekane
Lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg lamiwudyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/015/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

epivir 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epivir 300 mg tabletki
Lamiwudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Epivir 150 mg tabletki powlekane *lamiwudyna*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir
3. Jak stosować Epivir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epivir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje

Epivir jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna. Epivir jest rodzajem leku znanego jako lek przeciwtretowirusowy. Należy on do grupy leków nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Epivir nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Epivir w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir

Kiedy nie stosować leku Epivir

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).

Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Epivir

Niektórzy pacjenci stosujący Epivir lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać

stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),

- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek**, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Epivir.

Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Inne leki i Epivir

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie przyjmowanych lub przyjmowanych ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Epivir, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Epivir:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale,
- inne leki zawierające lamiwudynę (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**),
- emtrycytabina (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**),
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk,
- kładrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowania leku Epivir podczas ciąży.

Epivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Epivir w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Epivir może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by stosowanie leku Epivir miało wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Epivir zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Epivir

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Epivir można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Epivir pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Epivir to 300 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być przyjmowana albo jedna tabletka 150 mg dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) albo dwie tabletki 150 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała co najmniej 20 kg i mniejszej niż 25 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Epivir to 225 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być podane 75 mg (pół tabletki 150 mg) rano i 150 mg (cała tabletka 150 mg) wieczorem lub 225 mg (półtorej tabletki 150 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała co najmniej 14 kg i mniejszej niż 20 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Epivir to 150 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, może być podane 75 mg (pół tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) lub 150 mg (cała tabletka 150 mg) raz na dobę.

Dostępny jest także roztwór doustny do leczenia dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia oraz pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Epivir

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Epivir, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym oddziałem doraźnej pomocy medycznej w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Epivir.

Pominięcie zastosowania leku Epivir

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie, jak przedtem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek Epivir, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Epivir podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,
- bóle stawów,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka,
- wypadanie włosów (*łysienie*).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

Niezbyt częste działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną

- trudności w połykaniu lub oddychaniu,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- zapalenie wątroby.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie lub uczucie mrowienia ramion, nóg, dłoni lub stóp.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Epivir, może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwi zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu stosowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania leku Epivir:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,

- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epivir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Jeśli pacjentowi pozostały tabletki Epivir, które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać ich do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epivir

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna.

Ponadto lek zawiera:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (bezglutenowa), magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol, polisorbat 80.

Jak wygląda lek Epivir i co zawiera opakowanie

Epivir 150 mg tabletki powlekane są dostępne w białych butelkach z polietylenu lub blisterach zawierających 60 tabletek. Tabletki są koloru białego, w kształcie rombu, z kreską dzielącą, powlekane, z wytłoczonym symbolem “GXCJ7” po obu stronach.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Podmiot odpowiedzialny

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Epivir 10 mg/ml roztwór doustny *lamiwudyna*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir
3. Jak stosować Epivir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epivir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje

Epivir jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna. Epivir jest rodzajem leku znanego jako lek przeciwiwretrowirusowy. Należy on do grupy leków nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Epivir nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Epivir w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir

Kiedy nie stosować leku Epivir

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).

Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Epivir

Niektórzy pacjenci stosujący Epivir lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie

wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),

- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek**, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Epivir.

Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Stosowanie innych leków

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie przyjmowanych lub przyjmowanych ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Epivir, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Epivir:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktitol lub maltitol), jeśli są stosowane długotrwale,
- inne leki zawierające lamiwudynę (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**),
- emtrycytabina (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**),
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk,
- kładrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowania leku Epivir podczas ciąży.

Epivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Epivir w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Epivir może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by stosowanie leku Epivir miało wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Epivir

Pacjenci z cukrzycą powinni wziąć pod uwagę, że każda dawka roztworu doustnego (150 mg = 15 ml) zawiera 3 g cukru.

Epivir zawiera sacharozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Epivir. Sacharoza może wpływać szkodliwie na zęby.

Epivir zawiera także konserwanty (*parahydroksybenzoesany*), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Epivir zawiera sól

Ten lek zawiera 39 mg sodu w 15 ml, co odpowiada 1,95% zalecanej maksymalnej dobowej dawki sodu w diecie u osoby dorosłej.

3. Jak stosować Epivir

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Epivir można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Epivir pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Epivir to 30 ml (300 mg) na dobę. Może być przyjmowane albo 15 ml (150 mg) dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) albo 30 ml (300 mg) raz na dobę.

Dzieci w wieku od 3 miesięcy życia o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Dawka zależy od masy ciała dziecka. Zwykle stosowana dawka leku Epivir to 0,5 ml/kg mc. (5 mg/kg mc.) dwa razy na dobę (z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej dawki) lub 1 ml/kg mc. (10 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dla dokładnego odmierzania dawki należy używać strzykawki dozującej do podania doustnego dołączonej do opakowania.

1. Zdjąć plastikową folię ze strzykawki dozującej/łącznika.
2. Zdjąć łącznik ze strzykawki.
3. **Odkręcić zakrętkę butelki** i zachować ją w bezpiecznym miejscu.
4. **Wcisnąć plastikowy łącznik do szyjki butelki**, trzymając mocno butelkę.
5. **Zamocować końcówkę strzykawki do łącznika.**
6. Odwrócić butelkę do góry dnem.
7. **Wyciągnąć tłok strzykawki** aż do nabrania pierwszej porcji pełnej dawki.
8. Odwrócić butelkę i **wyciągnąć strzykawkę z łącznika.**

9. **Włożyć końcówkę strzykawki do ust pod policzek. Powoli naciskać tłok strzykawki,** umożliwiając przełknięcie leku. **Nie naciskać zbyt mocno, gwałtowne wlanie leku do gardła może spowodować zadławienie się.**
10. **Powtórzyć czynności od 5 do 9** w ten sam sposób, do przyjęcia pełnej dawki. *Na przykład, jeśli dawka pacjenta wynosi 15 ml, powinien przyjąć jedną pełną i pół strzykawki leku.*
11. **Wyciągnąć strzykawkę z butelki i wypluć dokładnie** w czystej wodzie. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia przed ponownym użyciem.
12. **Zakręcić dokładnie butelkę** zakrętką, pozostawiając łącznik na miejscu.

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Epivir

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Epivir, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym oddziałem doraźnej pomocy medycznej w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Epivir.

Pominięcie zastosowania leku Epivir

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie jak przedtem. Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek Epivir, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Epivir podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,

- bóle stawów,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka,
- wypadanie włosów (*łysienie*).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

Niezbyt częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną trudności w połykaniu lub oddychaniu,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- zapalenie wątroby.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie lub uczucie mrowienia ramion, nóg, dłoni lub stóp.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Epivir, może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenie oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm. Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu stosowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu

leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania leku Epivir:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw-HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane martwicą kości. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epivir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Wyrzucić roztwór doustny miesiąc po pierwszym otwarciu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Jeśli pacjentowi pozostał roztwór doustny Epivir, który nie jest już potrzebny, nie należy wyrzucać go do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epivir

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna.

Ponadto lek zawiera: cukier (sacharoza 3 g/15 ml), parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan propylu, kwas cytrynowy bezwodny, sodu cytrynian, glikol propylenowy, wodę, sztuczne substancje smakowe i zapachowe truskawkową i bananową.

Ten lek zawiera 300 mg glikolu propylenowego w każdym 15 ml.

Jak wygląda lek Epivir i co zawiera opakowanie

Epivir roztwór doustny jest dostępny w białych butelkach z polietylenu zawierających 240 ml roztworu. Do opakowania jest dołączona strzykawka dozująca do podania doustnego i plastikowy łącznik do połączenia z butelką.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Sími: +354 535 7000

Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV.

Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Epivir 300 mg tabletki powlekane *lamiwudyna*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir
3. Jak stosować Epivir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epivir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Epivir i w jakim celu się go stosuje

Epivir jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci.

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna. Epivir jest rodzajem leku znanego jako lek przeciwiwirusowy. Należy on do grupy leków nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Epivir nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV; zmniejsza on liczbę wirusów oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Epivir w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epivir

Kiedy nie stosować leku Epivir

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (*wymienionych w punkcie 6*).

Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Epivir

Niektórzy pacjenci stosujący Epivir lub inne skojarzone leczenie przeciw HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia

- wątroby),
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
 - **jeśli pacjent ma chorobę nerek**, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Epivir.

Należy przeczytać informację ‘Inne działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Stosowanie innych leków

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie przyjmowanych lub przyjmowanych ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Epivir, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Następujących leków nie należy stosować z lekiem Epivir:

- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale,
- inne leki zawierające lamiwudynę (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**),
- emtrycytabina (stosowana w leczeniu **zakażeń HIV**),
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk,
- kładrybina stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń dla niej i dla dziecka, wynikających ze stosowania leku Epivir podczas ciąży.

Epivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Epivir w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Epivir może również przenikać do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne by stosowanie leku Epivir miało wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Epivir zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Epivir

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Epivir można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, może ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Epivir pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Epivir bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg

Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka 300 mg raz na dobę.

Lek Epivir dostępny jest także w postaci tabletek o mocy 150 mg, stosowanych w leczeniu dzieci w wieku od 3 miesięcy, o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Dostępny jest także roztwór doustny do leczenia dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia oraz pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, dawka leku może być zmieniona.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Epivir

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Epivir, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce albo skontaktować się z najbliższym oddziałem doraźnej pomocy medycznej w celu uzyskania dalszych porad. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Epivir.

Pominięcie zastosowania leku Epivir

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie, jak przedtem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek Epivir, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Epivir podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną poniżej w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV'.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,
- bóle stawów,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka,
- wypadanie włosów (*łysienie*).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

Niezbyt częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*),
- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może być przyczyną trudności w połykaniu lub oddychaniu,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- zapalenie wątroby.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie lub uczucie mrowienia ramion, nóg, dłoni lub stóp.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, obejmująca stosowanie leku Eпивir, może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

Dodatkowo, oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu stosowania leków w terapii zakażenia HIV mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby, które występują wtedy, gdy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy objawy zakażenia lub inne objawy takie jak osłabienie mięśni, osłabienie mające początek w dłoniach lub stopach i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania leku Eпивir:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione

w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epivir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Jeśli pacjentowi pozostały tabletki Epivir, które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać ich do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epivir

Substancją czynną leku Epivir jest lamiwudyna.

Ponadto lek zawiera:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (bezglutenowa), magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek, czarny tlenek żelaza (E172), makrogol, polisorbát 80.

Jak wygląda lek Epivir i co zawiera opakowanie

Epivir 300 mg tabletki powlekane są dostępne w białych butelkach z polietylenu lub blisterach zawierających 30 tabletek. Tabletki są koloru szarego, w kształcie rombu, powlekane, z wytłoczonym symbolem “GX EJ7” po jednej stronie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Podmiot odpowiedzialny

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.