

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter.

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg lamivudin.

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg lamivudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 150 mg tablet indeholder 0,378 mg natrium.

Hver 300 mg tablet indeholder 0,756 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukket tablet.

Hvide, ruderformede tabletter med delekærv, der er præget "GX CJ7" på begge sider.

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukket tablet.

Grå, ruderformede og præget "GX EJ7" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Epivir er indiceret som del af en antiretroviral kombinationsbehandling til Human Immundefekt Virus (hiv)-inficerede voksne og børn.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Epivir kan tages med eller uden mad.

For at sikre optagelse af hele dosis bør tabletterne synkes hele og ikke knuses.

Epivir findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder, som vejer mindre end 14 kg, eller til patienter med synkebesvær (se pkt. 4.4).

Patienter der skifter mellem lamivudin oral opløsning og lamivudin tabletter bør følge dosisanbefalingerne, der gælder for den specifikke lægemiddelform (se pkt.5.2).

Eventuelt kan patienter med synkebesvær knuse tabletterne, som herefter opblandes i en lille mængde væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart herefter (se pkt. 5.2).

Voksne, unge og børn (som vejer mindst 25 kg):

Den anbefalede dosis Epivir er 300 mg daglig. Denne dosis kan gives som 150 mg 2 gange daglig eller 300 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.4).

Tabletten på 300 mg kan kun anvendes til engangsdosering.

Børn (som vejer under 25 kg):

Dosering af Epivir-tabletter ud fra vægtgrupper anbefales.

Børn, der vejer ≥ 20 kg til < 25 kg: Den anbefalede dosis er 225 mg daglig. Denne dosis kan gives som enten 75 mg (en halv 150 mg tablet) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablet) om aftenen eller som 225 mg (en og en halv 150 mg tablet) én gang daglig.

Børn, der vejer 14 kg til < 20 kg: Den anbefalede dosis er 150 mg daglig. Denne dosis kan gives som 75 mg (en halv 150 mg tablet) 2 gange daglig eller som 150 mg (en hel 150 mg tablet) én gang daglig.

Børn fra 3 måneder: Da der ikke kan opnås præcis dosering med 300 mg tabletter uden delekærv i denne patientpopulation, anbefales det at anvende Epivir 150 mg tabletter med delekærv og følge den tilhørende anbefalede doseringsvejledning.

Børn under 3 måneder: De begrænsede data, der foreligger, er utilstrækkelige til at foreslå specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser. Herefter fortsættes med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

Særlige populationer:

Ældre: Specifikke data er ikke tilgængelige. Dog anbefales særlig omhu for personer i denne aldersgruppe grundet aldersrelaterede ændringer såsom nedsat nyrefunktion og ændring i hæmatologiske parametre.

Nedsat nyrefunktion: Koncentrationen af lamivudin er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance. Dosis bør derfor justeres ved anvendelse af Epivir oral opløsning til patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se tabellerne).

Anbefalet dosering – voksne, unge og børn (der vejer mindst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
≥ 50	300 mg eller 150 mg	300 mg 1 gang daglig eller 150 mg 2 gange daglig
30 til < 50	150 mg	150 mg 1 gang daglig
< 30 Da der er behov for doser under 150 mg, anbefales det at anvende oral opløsning		
15 til < 30	150 mg	100 mg 1 gang daglig
5 til < 15	150 mg	50 mg 1 gang daglig
< 5	50 mg	25 mg 1 gang daglig

Der foreligger ingen oplysninger om brug af lamivudin hos børn med nedsat nyrefunktion. Ud fra antagelsen, at kreatininclearance og lamivudinclearance korreleres ens hos børn og voksne, anbefales

det, at dosis til børn med nedsat nyrefunktion reduceres i forhold til deres kreatininclearance på samme måde som hos voksne. Til børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg med nedsat nyrefunktion er Epivir 10 mg/ml oral opløsning sandsynligvis den bedst egnede lægemiddelform til at opnå den anbefalede dosis.

Anbefalet dosering - børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
≥ 50	10 mg/kg eller 5 mg/kg	10 mg/kg 1 gang daglig eller 5 mg/kg 2 gange daglig
30 til < 50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 gang daglig
15 til < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 gang daglig
5 til < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 gang daglig
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 gang daglig

Nedsat leverfunktion: Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt ved dysfunktion af leveren. Ud fra disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Epivir anbefales ikke som monoterapi.

Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er den terminale plasmahalveringstid af lamivudin øget på grund af nedsat clearance, derfor bør dosis justeres (se pkt. 4.2).

Tripel nukleosidterapi: Der er rapporteret om høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når lamivudin kombineres med tenofoviridisoproxilfumarat og abacavir såvel som tenofoviridisoproxilfumarat og didanosin, som et 1 gang daglig regime.

Opportunistiske infektioner: Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Epivir eller anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af sygdomme som ledsager hiv.

Pancreatitis: Der er i sjældne tilfælde set pancreatitis. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Epivir bør stoppes omgående, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund tyder på udvikling af pancreatitis.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero: Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion

bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Vægt og metaboliske parameter: Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Leversygdom: Hvis lamivudin anvendes samtidig til behandling af såvel hiv som HBV, kan der findes yderligere information i produktresuméet for Zeffix vedrørende behandlingen af hepatitis B med lamivudin.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler henvises til oplysninger om disse produkter.

Hvis behandlingen med Eпивir afbrydes hos hiv-patienter med hepatitis B-virus infektion, bør der foretages periodisk monitorering af både leverfunktionen og markører for HBV-replikationen, idet seponeringen af lamivudin kan medføre akut forværrelse af hepatitis (se også i produktresuméet for Zeffix).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres jf standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population: I et studie af pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 ARROW studie) blev der rapporteret lavere virologisk responsrater og hyppigere viral resistens hos børn, der fik oral opløsning af Eпивir sammenlignet med dem, der fik tabletformuleringen. Ved behandling af børn med Eпивir, skal tabletformuleringen anvendes, hvor muligt.

Osteonekrose: Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Lægemedelinteraktioner: Eпивir må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer:

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mmol) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal clearance.

Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger ekspositionen af lamivudin med 40 % på grund af trimethoprimdelen. Sulfamethoxazoldelen interagerer ikke. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Patienter bør monitoreres klinisk, hvor samtidig administration med trimethoprim/sulfamethoxazol er påkrævet. Samtidig administration af lamivudin og høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og toxoplasmose bør undgås.

Muligheden for interaktioner med andre samtidigt administrerede lægemidler bør overvejes; særligt hvis udskillelsen primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin. Ligesom zidovudin udskilles nukleosidanalogerne (f.eks. didanosin) ikke ved denne mekanisme og interagerer sandsynligvis ikke med lamivudin.

For zidovudin ses en beskeden stigning i C_{\max} (28 %) ved samtidig administration af lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på lamivudins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Grundet ligheder bør Epivir ikke administreres sammen med andre cytidin-analoger såsom emtricitabin. Derudover bør Epivir ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

In vitro hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin.

Metabolismen af lamivudin involverer ikke CYP3A, hvilket gør interaktioner med andre lægemidler, som metaboliseres via dette system (f.eks. PI'er) usandsynlige.

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering (AUC_{∞}) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins C_{\max} hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Epivir sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier så vel som den kliniske erfaring fra gravide kvinder vurderes, når det besluttet at anvende antiretrovirale midler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og som konsekvens heraf reducere risikoen for overførelse af hiv til det nyfødte barn.

Dyrestudier med lamivudin viste en stigning i tidlig embryonisk mortalitet hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overførelse af lamivudin gennem placenta er set hos mennesker.

Udfaldet af flere end 1.000 eksponeringer under første trimester og flere end 1.000 eksponeringer under andet og tredje trimester hos gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Epivir anvendes under graviditet. Baseret på disse data er risikoen for misdannelser usandsynlig hos mennesker.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion: Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Efter oral administration blev lamivudin udskilt i mælk i koncentrationer svarende til koncentrationerne målt i serum. Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationerne af lamivudin meget lave hos ammede spædbørn, hvis mødre behandles for hiv (< 4 % af moderens serumkoncentration), og falder gradvist til ikke-detekterbare niveauer, når ammede spædbørn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data for sikkerheden af lamivudin ved administration til spædbørn under 3 måneder. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyrestudier har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De følgende bivirkninger er rapporteret under behandling af hiv-sygdom med Epivir. For mange er det uklart, om de skyldes Epivir, andre lægemidler der indtages samtidig eller den underliggende sygdomsproces.

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter legemsdele, organklasser og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni

Meget sjælden: Ren erythrocyt aplasi

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Laktacidose

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine, søvnløshed

Meget sjælden: Perifer neuropati (eller paræstesi)

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Hoste, symptomer fra næsen

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Kvalme, opkastning, mavesmerter eller –kramper, diarré

Sjælden: Pancreatitis, stigning i serum amylase.

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Midlertidige stigninger af leverenzymmer (ASAT, ALAT)

Sjælden: Hepatitis

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, hårtab

Sjælden: Angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Artralgi, muskelforstyrrelser

Sjælden: Rhabdomyolyse

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Træthed, utilpashed, feber

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population:

1.206 HIV-inficerede patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677); heraf fik 669 patienter abacavir og lamivudin enten som én daglig dosis eller som 2 daglige doser (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som fik én eller 2 daglige doser, sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I akutte dyrestudier resulterede indgift af meget høje doser lamivudin ikke i organotoksicitet. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akut overdosering med lamivudin bortset fra dem, der er angivet som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk standardbehandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation - nukleosidanalogue, ATC-kode - J05A F05.

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue, der er aktiv mod humant immundefekt virus (hiv) og hepatitis B virus (HBV). Lamivudin metaboliseres intracellulært til den aktive del lamivudin 5'-triphosphat, hvis primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i hiv revers transkription. Triphosphatet hæmmer selektivt replikationen af hiv-1 og hiv-2 *in vitro*. Det er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og i hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V-mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin, og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse resultater er dog stadig ikke vel defineret.

Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner. Behandling med andre NRTI'er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Krydsresistens overført af M184V TR er begrænset inden for klassen af nucleosidinhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antivirale aktivitet over for lamivudin-resistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet over for lamivudin-resistente hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten udviser et mindre end 4 gange fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængig af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoxicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt og monocyt-makrofage cellelinier og over for forskellige celleforstadier i knoglemarven *in vitro*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virus byrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske end-point data indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risici for forværring af sygdommen og dødeligheden.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinker fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos individer, som ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling.

Lamivudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI'er) eller fra andre grupper (PI'er, non-nucleosid reverse transkriptase inhibitorer).

Fund fra kliniske forsøg med pædiatriske patienter, der fik lamivudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (abacavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin), har vist, at resistensprofilen set hos pædiatriske patienter svarer til den, der er set hos voksne, med henblik på forekomst af genotype substitutioner og deres relative frekvens.

Børn, der i kliniske forsøg fik lamivudin oral opløsning samtidig med andre antiretrovirale orale opløsninger, udviklede hyppigere viral resistens end børn, der fik tabletter (se beskrivelsen af den kliniske erfaring i pædiatrisk population (ARROW studie) og pkt. 5.2).

Flerstof antiretroviralbehandling hvor lamivudin er indeholdt har vist sig, at være effektiv hos antiretroviral-naïve patienter, såvel som hos patienter, der er smittet med virus, der indeholder M184V mutationer.

Forholdet mellem *in vitro*-følsomheden af hiv over for lamivudin og det kliniske respons af behandling hvor lamivudin er indeholdt undersøges fortsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg en gang daglig har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for Zeffix). Til behandling af hiv-infektion er det dog vist, at kun doser på 300 mg lamivudin (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) daglig, er virkningsfuldt.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

Engangsdosering (300 mg 1 gang daglig): Et klinisk studie har vist, at der ikke er forskel på dosering af Epivir 1 gang daglig og Epivir 2 gange daglig. Disse resultater er opnået i en antiretroviral naive gruppe, primært bestående af asymptomatisk hiv-inficerede patienter (CDC trin A).

Pædiatrisk population: Randomiseret sammenligning af behandling, som indeholdt dosering med abacavir og lamivudin én gang daglig vs. dosering 2 gange daglig blev foretaget indenfor et randomiseret, multicenter, kontrolleret studie med HIV-inficerede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677) og blev doseret i henhold til vægtgruppe-anbefalingerne i WHO's behandlingsvejledning (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Efter 36 uger på et behandlingsregime indeholdende abacavir og lamivudin 2 gange daglig blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til abacavir og lamivudin én gang daglig i minimum 96 uger. Bemærk, at der fra dette studie ikke er data tilgængelige for patienter under 1 år. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

Virologisk respons baseret på HIV-1-RNA under 80 kopier/ml plasma ved uge 48 og uge 96 ved én gang daglig *versus* 2 gange daglig dosering af abacavir + lamivudin; randomisering af ARROW (observationsanalyse)

	2 gange daglig N (%)	Én gang daglig N (%)
Uge 0 (efter ≥36 ugers behandling)		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % til +1,9 %), p=0,16	
Uge 48		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % til +5,2 %), p=0,65	
Uge 96		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-2,3 % (95 % CI - 9,3 % til +4,7 %), p=0,52	

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde og én havde HIV-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev vist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var <80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenicitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

På tidspunktet for randomisering til én gang daglig eller to gange daglig dosering (uge 0), havde de patienter som fik tabletformuleringen en højere virologisk responsrate end de patienter, der på et tidspunkt havde fået en flydende formulering. Disse forskelle blev set i hver undersøgt aldersgruppe. Forskellen i virologisk responsrate mellem tabletter og opløsning vedblev til uge 96 ved dosering én gang daglig.

Andele af personer i én gang daglig *versus* to gange daglig randomisering til abacavir+lamivudin af ARROW med plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: Subgruppeanalyse efter formulering

	To gange daglig Plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: n/N (%)
Uge 0 (efter 36 ugers behandling)		
Hvilket som helst regime med opløsninger	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle regimer baseret på tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
Uge 96		
Hvilket som helst regime med opløsninger til hver tid	13/26 (50)	17/30 (57)
Regimer baseret kun på tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Analysen af genotyperesistens blev udført på prøver med plasma hiv-1 RNA >1.000 kopier/ml. Flere tilfælde af resistens blev set blandt patienter, der havde fået lamivudin opløsning, i kombination med andre antiretrovirale opløsninger sammenlignet med dem, der fik tilsvarende doser af tabletformulering. Dette er konsistent med de lavere virologiske responsrater set hos disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarmkanalen, og oral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter oral indgift er gennemsnitstiden (t_{max}) for at opnå maksimal serumkoncentration (C_{max}) omkring en time. Ved en terapeutisk dosis på 150 mg 2 gange daglig er den gennemsnitlige (CV) *steady state*, C_{max} og C_{min} i plasma for lamivudin henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Data er opnået i et studie med raske frivillige. Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er 4,7 µg·time/ml (18 %). Ved en terapeutisk dosis på 300 mg én gang daglig er den gennemsnitlige (CV) *steady state* C_{max} , C_{min} og 24 timers AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg·time/ml (21 %).

150 mg tabletten er bioækvivalent og dosisproportional med 300 mg tabletten med hensyn til AUC_{∞} , C_{max} og t_{max} . Epivir-tabletter er bioækvivalente med Epivir oral opløsning med hensyn til AUC_{∞} og C_{max} hos voksne. Der er blevet observeret forskel i absorptionen mellem voksne og pædiatriske populationer (se Særlige populationer).

Tages lamivudin sammen med mad, resulterer det i en forsinket t_{max} og en lavere C_{max} (nedsat med 47 %). Mængden af absorberet lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC).

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysisk-kemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten og at hele mængden indtages straks.

Gives zidovudin samtidigt, øges ekspositionen af zidovudin med 13 %, og den maksimale plasmakoncentration øges med 28 %. Dette vurderes at være uden klinisk betydning for patientsikkerheden, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationiske transportsystem.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral indgift var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken og plasma ca. 0,12. Det sande omfang af penetrationen og sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Biotransformation

Plasma lamivudin halveringstiden efter oral dosering er 18-19 timer og den aktive del, intracellulært lamivudintriphosphat, har en forlænget terminal halveringstid i cellen (16-19 timer). Hos 60 raske voksne frivillige er Epivir 300 mg 1 gang daglig vist at være farmakokinetisk ekvivalent ved *steady state* over for Epivir 150 mg 2 gange daglig med hensyn til intracellulær triphosphat AUC₂₄ og C_{max}.

Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Anbefalet dosis til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut er anført under doseringsafsnittet (se pkt. 4.2).

Interaktion med trimethoprim øger ekspositionen af lamivudin med 40 % ved terapeutiske doser. Dette kræver ikke justering af dosis, medmindre patienten også lider af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.2). Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol sammen med lamivudin til patienter med nedsat nyrefunktion bør vurderes omhyggeligt.

Særlige populationer

Børn: Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Hos børn gav administration af tabletter samtidigt med andre antiretrovirale tabletter højere lamivudin-plasma-AUC_∞ og -C_{max} end oral opløsning givet samtidigt med andre antiretrovirale orale opløsninger. Børn, som får lamivudin oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår lamivudin-plasmaniveauer indenfor det interval, der er observeret hos voksne. Børn, som får lamivudintabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere lamivudin-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tabletformuleringen, som også har højere biotilgængelighed (se sektion 4.2). Pædiatriske farmakokinetiske studier med både oral opløsning og tabletter har vist, at dosering én gang daglig giver ækvivalent AUC₀₋₂₄ sammenlignet med dosering af den samme totale daglige dosis 2 gange daglig.

Der er begrænsede farmakokinetiske data fra patienter under 3 måneder. Hos 1 uge gamle spædbørn var den orale clearance reduceret sammenlignet med pædiatriske patienter. Det skyldes sandsynligvis, at nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet og varierende absorption. En dosis på 4 mg/kg/dag til spædbørn er derfor passende til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn. Estimer af den glomerulære filtration antyder, at en passende dosis til børn på 6 uger og derover til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn kunne være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetiske data blev beregnet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudie), som inkluderede børn under 12 år. Disse data er vist i tabellen nedenfor:

Opsummering af *steady state* lamivudin-AUC (0-24) (µg·time/ml) i plasma og statistiske sammenligninger af dosering én gang daglig og 2 gange daglig på tværs af studier

Studie	Aldersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg én gang daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Lamivudin 4 mg/kg 2 gange daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Sammenligning af en <i>versus</i> 2 daglige doser Geometrisk gennemsnitsratio beregnet efter mindste kvadraters metode (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	3 til 12 år (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

I PENTA 15-studiet er lamivudins geometriske gennemsnits-AUC (0-24) (95 % CI) i plasma for de fire patienter under 12 måneder, som skiftede fra 2 daglige doser til én daglig dosis (se pkt. 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) µg·time/ml ved én daglig dosis og 9,24 (4,66; 18,3) µg·time/ml ved 2 daglige doser.

Gravide: Farmakokinetikken af oral lamivudin sent i graviditeten svarede til den hos ikke-gravide kvinder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Administration af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen større organotoksicitet. Ved de højeste doser sås mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Af klinisk relevans sås reduktion i antallet af røde blodlegemer og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagent i bakteriestudier, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muselymfomcelletesten. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 40-50 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke bekræftes *in vivo*, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Et transplacentalt genotoksicitetsstudie udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple føtale organer, og udviste også tegn på kortere telomere end dem, der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale med relevans for mennesker.

Et fertilitetsstudie hos rotter har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten hos hanner og hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Epivir 150 mg filovertrukne tabletter

Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat

Filovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Polysorbat 80

Epivir 300 mg filovertrukne tabletter

Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat.

Filovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E172)
Macrogol
Polysorbat 80.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Epivir 150 mg filovertrukne tabletter

HDPE beholder: 5 år

PVC/aluminium blisterpakning: 2 år

Epivir 300 mg filovertrukne tabletter

HDPE beholder: 3 år

PVC/aluminium blisterpakning: 2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Børnesikret HDPE beholder eller PVC/aluminium blisterpakning, begge indeholdende 60 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Epivir 150 mg filovertrukne tabletter

EU/1/96/015/001 (beholder)
EU/1/96/015/004 (blisterpakning)

Epivir 300 mg filovertrukne tabletter

EU/1/96/015/003 (beholder)
EU/1/96/015/005 (blisterpakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Epivir 150 mg filovertrukne tabletter

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. august 1996
Dato for fornyelse: 28. juli 2006

Epivir 300 mg filovertrukne tabletter

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2001
Dato for fornyelse: 28. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml oral opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder 10 mg lamivudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 15 ml dosis indeholder 3 g saccharose (20 % w/v).

Methylparahydroxybenzoat

Propylparahydroxybenzoat

Hver 15 ml dosis indeholder 300 mg propylenglycol.

Hver 15 ml dosis indeholder 39 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar farveløs til svagt gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Epivir er indiceret som del af en antiretroviral kombinationsbehandling til Human Immundefekt Virus (hiv)-inficerede voksne og børn.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Epivir kan indtages med eller uden mad.

Epivir forefindes også i tabletform til patienter, der vejer mindst 14 kg (se pkt. 4.4).

Patienter der skifter mellem lamivudin tabletter og lamivudin oral opløsning bør følge dosisanbefalingerne, der gælder for den specifikke lægemiddelform (se pkt.5.2).

Eventuelt kan patienter med synkebesvær knuse tabletterne, som herefter opblandes i en lille mængde væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart herefter (se pkt. 5.2).

Voksne, unge og børn (som vejer mindst 25 kg):

Den anbefalede dosis Epivir er 300 mg daglig. Denne dosis kan gives som 150 mg (15 ml) 2 gange daglig eller 300 mg (30 ml) 1 gang daglig (se pkt. 4.4).

Børn (som vejer under 25 kg)

Børn fra 1 år: Den anbefalede dosis er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) 2 gange daglig eller 1 ml/kg (10 mg/kg) én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Børn fra 3 måneder til 1 år: Den anbefalede dosis er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) to gange daglig. Hvis behandling med 2 daglige doser er uhensigtsmæssig, kan behandling med én daglig dosis (10 mg/kg) overvejes. Der skal tages højde for, at data vedrørende behandling med én daglig dosis er meget begrænsede hos denne population (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Børn under 3 måneder: De begrænsede data, der foreligger, er utilstrækkelige til at foreslå specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser. Herefter fortsættes med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

Særlige populationer:

Ældre: Specifikke data er ikke tilgængelige. Dog anbefales særlig omhu for personer i denne aldersgruppe grundet aldersrelaterede ændringer så som nedsat nyrefunktion og ændring i hæmatologiske parametre.

Nedsat nyrefunktion: Koncentrationen af lamivudin er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance. Dosis bør derfor justeres (se tabellerne).

Anbefalet dosering – voksne, unge og børn (der vejer mindst 25 kg):

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
≥ 50	300 mg (30 ml) eller 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) 1 gang daglig eller 150 mg (15 ml) 2 gange daglig
30 til < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) 1 gang daglig
15 til < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) 1 gang daglig
5 til < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) 1 gang daglig
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) 1 gang daglig

Der foreligger ingen oplysninger om brug af lamivudin hos børn med nedsat nyrefunktion. Ud fra antagelsen, at kreatininclearance og lamivudinclearance korreleres ens hos børn og voksne, anbefales det, at dosis til børn med nedsat nyrefunktion reduceres i forhold til deres kreatininclearance på samme måde som hos voksne. Til børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg med nedsat nyrefunktion er Epivir 10 mg/ml oral opløsning sandsynligvis den bedst egnede lægemiddelform til at opnå den anbefalede dosis.

Anbefalet dosering - børn over 3 måneder og med en vægt på mindre end 25 kg:

Kreatininclearance (ml/min)	Initialdosis	Vedligeholdelsesdosis
≥ 50	10 mg/kg eller 5 mg/kg	10 mg/kg 1 gang daglig eller 5 mg/kg 2 gange daglig
30 til < 50	5 mg/kg	5 mg/kg 1 gang daglig
15 til < 30	5 mg/kg	3,3 mg/kg 1 gang daglig
5 til < 15	5 mg/kg	1,6 mg/kg 1 gang daglig
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg 1 gang daglig

Nedsat leverfunktion: Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes nævneværdigt ved dysfunktion af leveren. Ud fra disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Epivir anbefales ikke som monoterapi.

Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er den terminale plasmahalveringstid af lamivudin øget på grund af nedsat clearance, derfor bør dosis justeres (se pkt. 4.2).

Tripel nukleosidterapi: Der er rapporteret om høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når lamivudin kombineres med tenofoviridisoproxilfumerat og abacavir såvel som tenofoviridisoproxilfumarat og didanosin, som et 1 gang daglig regime.

Opportunistiske infektioner: Patienter kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen, selv om de får Epivir eller anden antiretroviral behandling. De bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af sygdomme, som ledsager hiv.

Pancreatitis: Der er i sjældne tilfælde set pancreatitis. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes den antiretrovirale behandling eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Epivir bør stoppes omgående, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund tyder på udvikling af pancreatitis.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero: Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Vægt og metaboliske parameter: Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte

omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Lever sygdom: Hvis lamivudin anvendes samtidig til behandling af såvel hiv som HBV, kan der findes yderligere information i produktresuméet for Zeffix vedrørende behandlingen af hepatitis B med lamivudin.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler henvises til oplysninger om disse præparater.

Hvis behandlingen med Epivir afbrydes hos hiv-patienter med hepatitis B-virus infektion, bør der foretages periodisk monitorering af både leverfunktionen og markører for HBV-replikationen, idet seponeringen af lamivudin kan medføre akut forværring af hepatitis (se også i produktresuméet for Zeffix).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres jf standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Indholdsstoffer: Diabetespatienter bør advares om, at hver dosis (150 mg = 15 ml) indeholder 3 g saccharose.

Patienter med sjældne arvelige sygdomme som fructoseintolerans, glucose-galactose malabsorption eller underskud af sucrase-isomaltase bør ikke tage dette lægemiddel.

Epivir indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat. Disse kan muligvis forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Dette lægemiddel indeholder 39 mg natrium pr. 15 ml, svarende til 1,95 % af den WHO's anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population: I et studie af pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 ARROW studie) blev der rapporteret lavere virologisk responsrater og hyppigere viral resistens hos børn, der fik oral opløsning af Epivir sammenlignet med dem, der fik tabletformuleringen.

Ved behandling af børn, skal en tabletformulering anvendes, hvor muligt.

Epivir oral opløsning, der gives samtidig med sorbitolholdige lægemidler, bør kun anvendes, når en tabletformulering ikke kan anvendes, og fordelene ved behandling opvejer mulige risici, herunder lavere virologisk suppression. Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når Epivir vedvarende anvendes sammen med sorbitolholdige lægemidler (f.eks. Ziagen oral opløsning). Selvom det ikke er blevet undersøgt, vil den samme virkning forventes med andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol (se pkt. 4.5)).

Osteonekrose: Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Lægemiddelinteraktioner: Epivir må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal clearance.

Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger ekspositionen af lamivudin med 40 % på grund af trimethoprimdelen. Sulfamethoxazoldelen interagerer ikke. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Patienter bør monitoreres klinisk, hvor samtidig administration med trimethoprim/sulfamethoxazol er påkrævet. Samtidig administration af lamivudin og høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og toxoplasmose bør undgås.

Muligheden for interaktioner med andre samtidigt administrerede lægemidler bør overvejes; særligt hvis udskillelsen primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin. Ligesom zidovudin udskilles nukleosidanalogerne (f.eks. didanosin og zalcitabin) ikke ved denne mekanisme og interagerer sandsynligvis ikke med lamivudin.

For zidovudin ses en beskedent stigning i C_{\max} (28 %) ved samtidig administration af lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på lamivudins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Grundet ligheder bør Epivir ikke administreres sammen med andre cytidin-analoger så som emtricitabin. Derudover bør Epivir ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

In vitro hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin.

Metabolismen af lamivudin involverer ikke CYP 3A, hvilket gør interaktioner med andre lægemidler, som metaboliseres via dette system (f.eks. PI'er) usandsynlige.

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering (AUC_{∞}) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins C_{\max} hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Epivir sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier så vel som den kliniske erfaring fra gravide kvinder vurderes, når det besluttes at anvende antiretrovirale midler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og som konsekvens heraf reducere risikoen for overførelse af hiv til det nyfødte barn.

Dyrestudier med lamivudin viste en stigning i tidlig embryonisk mortalitet hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Overførelse af lamivudin gennem placenta er set hos mennesker.

Udfaldet af flere end 1.000 eksponeringer under første trimester og flere end 1.000 eksponeringer under andet og tredje trimester hos gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Epivir anvendes under graviditet. Baseret på disse data er risikoen for misdannelser usandsynlig hos mennesker.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion: Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Efter oral administration blev lamivudin udskilt i mælk i koncentrationer svarende til koncentrationerne målt i serum. Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationerne af lamivudin meget lave hos ammede spædbørn, hvis mødre behandles for hiv (< 4 % af moderens serumkoncentration), og falder gradvist til ikke-detekterbare niveauer, når ammede spædbørn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data for sikkerheden af lamivudin ved administration til spædbørn under 3 måneder. For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Dyrestudier har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De følgende bivirkninger er rapporteret under behandling af hiv-sygdom med Epivir. For mange er det uklart, om de skyldes Epivir, andre lægemidler der administreres samtidig eller den underliggende sygdomsproces.

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter legemsdele, organklasser og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni

Meget sjælden: Ren erythrocyt aplasi

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Laktacidose

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine, søvnløshed

Meget sjælden: Perifer neuropati (eller paræstesi)

Luftveje, thorax og mediastinum
Almindelig: Hoste, symptomer fra næsen

Mave-tarmkanalen
Almindelig: Kvalme, opkastning, mavesmerter eller –kramper, diarré
Sjælden: Pancreatitis, stigning i serum amylase.

Lever og galdeveje
Ikke almindelige: Midlertidige stigninger af leverenzymmer (ASAT, ALAT)
Sjælden: Hepatitis

Hud og subkutane væv
Almindelig: Udslæt, hårtab
Sjælden: Angioødem

Knogler, led, muskler og bindevæv
Almindelig: Artralgi, muskelforstyrrelser
Sjælden: Rhabdomyolyse

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Almindelig: Træthed, utilpashed, feber

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

1.206 HIV-inficerede patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677); heraf fik 669 patienter abacavir og lamivudin enten som én daglig dosis eller som 2 daglige doser (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som fik én eller 2 daglige doser, sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I akutte dyrestudier resulterede administration af meget høje doser lamivudin ikke i organotoksicitet. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akut overdosering med lamivudin, bortset fra dem, der er angivet som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk standardbehandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation - nukleosidanalogue, ATC-kode - J05A F05.

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosidanalogue, der er aktiv mod humant immundefekt virus (hiv) og hepatitis B virus (HBV). Lamivudin metaboliseres intracellulært til den aktive del lamivudin 5'-triphosphat, hvis primære virkningsmekanisme er at afslutte kæden i hiv revers-transkription. Triphosphatet hæmmer selektivt replikationen af hiv-1 og hiv-2 *in vitro*. Det er også aktivt mod zidovudinresistente kliniske hiv-isolater. Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin, nevirapin og zidovudin).

Resistens

hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral revers transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og i hiv-1 inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin, og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske betydning af disse data er dog stadig ikke veldefineret.

Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner. Behandling med andre NRTI'er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Krydsresistens overført af M184V TR er begrænset inden for klassen af nucleosid inhibitorer af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antivirale aktivitet over for lamivudin-resistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet over for lamivudin-resistente hiv-1, der kun har M184V mutationen. M184V RT mutanten udviser et mindre end 4 gange fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængig af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoxicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt og monocyt-makrofage cellelinier og over for forskellige celleforstadier i knoglemarven *in vitro*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virus byrden samt øge CD4-celletallet. Kliniske end-point data indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion af risici for forværring af sygdommen og dødeligheden.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinket fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos individer, som ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling.

Lamivudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsterapi i kombination med andre antiretrovirale stoffer fra den samme gruppe (NRTI'er) eller fra andre grupper (PI'er, non-nucleosid reverse transkriptase inhibitorer).

Fund fra kliniske forsøg med pædiatriske patienter, der fik lamivudin i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (abacavir, nevirapin/efavirenz eller zidovudin), har vist, at resistensprofilen set hos pædiatriske patienter svarer til den, der er set hos voksne, med henblik på forekomst af genotype substitutioner og deres relative frekvens.

Børn, der i kliniske forsøg fik lamivudin oral opløsning samtidig med andre antiretrovirale orale opløsninger, udviklede hyppigere viral resistens end børn, der fik tabletter (se beskrivelsen af den kliniske erfaring i pædiatrisk population (ARROW studie) og pkt. 5.2).

Flerstof antiretroviralbehandling hvor lamivudin er indeholdt har vist sig, at være effektiv hos antiretroviral-naïve patienter, såvel som hos patienter, der er smittet med virus, der indeholder M184V mutationer.

Forholdet mellem *in vitro*-følsomheden af hiv over for lamivudin og det kliniske respons af behandling hvor lamivudin er indeholdt undersøges forsat.

Lamivudin i en dosering på 100 mg en gang daglig har vist sig også at være effektiv i behandlingen af voksne patienter med kronisk HBV-infektion (for detaljer vedrørende kliniske studier henvises til produktinformationen for Zeffix). Til behandling af hiv-infektion er det dog vist, at kun doser på 300 mg lamivudin (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) daglig, er virkningsfuldt.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

Engangsdosering (300 mg 1 gang daglig): Et klinisk studie har vist, at der ikke er forskel på dosering af Epivir 1 gang daglig og Epivir 2 gange daglig. Disse resultater er opnået i en antiretroviral naive gruppe, primært bestående af asymptomatisk hiv-inficerede patienter (CDC trin A).

Pædiatrisk population: Randomiseret sammenligning af behandling, som indeholdt dosering med abacavir og lamivudin én gang daglig vs. dosering 2 gange daglig blev foretaget indenfor et randomiseret, multicenter, kontrolleret studie med HIV-inficerede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677) og blev doseret i henhold til vægtgruppe-anbefalingerne i WHO's behandlingsvejledning (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Efter 36 uger på et behandlingsregime indeholdende abacavir og lamivudin 2 gange daglig blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig, eller skifte til abacavir og lamivudin én gang daglig i minimum 96 uger. Bemærk, at der fra dette studie ikke er data tilgængelige for patienter under 1 år. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

Virologisk respons baseret på HIV-1-RNA under 80 kopier/ml plasma ved uge 48 og uge 96 ved én gang daglig *versus* 2 gange daglig dosering af abacavir + lamivudin; randomisering af ARROW (observationsanalyse)

	2 gange daglig N (%)	Én gang daglig N (%)
Uge 0 (efter ≥36 ugers behandling)		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-4,8 % (95 % CI - 11,5 % til +1,9 %), p=0,16	
Uge 48		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-1,6 % (95 % CI - 8.4 % til +5,2 %), p=0,65	
Uge 96		
Plasma HIV-1-RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-2,3 % (95 % CI - 9,3 % til +4,7 %), p=0,52	

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde og én havde HIV-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev vist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var <80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

På tidspunktet for randomisering til én gang daglig eller to gange daglig dosering (uge 0), havde de patienter som fik tabletformuleringen en højere virologisk responsrate end de patienter, der på et tidspunkt havde fået en flydende formulering. Disse forskelle blev set i hver undersøgt aldersgruppe. Forskellen i virologisk responsrate mellem tabletter og opløsning vedblev til uge 96 ved dosering én gang daglig.

Andele af personer i én gang daglig *versus* to gange daglig randomisering til abacavir+lamivudin af ARROW med plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: Subgruppeanalyse efter formulering

	To gange daglig Plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: n/N (%)	Én gang daglig Plasma hiv-1 RNA <80 kopier/ml: n/N (%)
Uge 0 (efter 36 ugers behandling)		
Hvilket som helst regime med opløsninger	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle regimer baseret på tabletter	236/305 (77)	222/305 (73)
Uge 96		
Hvilket som helst regime med opløsninger til hver tid	13/26 (50)	17/30 (57)
Regimer baseret kun på tabletter	221/300 (74)	213/301 (71)

Analysen af genotyperesistens blev udført på prøver med plasma hiv-1 RNA >1.000 kopier/ml. Flere tilfælde af resistens blev set blandt patienter, der havde fået lamivudin opløsning, i kombination med andre antiretrovirale opløsninger sammenlignet med dem, der fik tilsvarende doser af tabletformulering. Dette er konsistent med de lavere virologiske responsrater set hos disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarmkanalen, og oral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter oral administration er gennemsnitstiden (t_{max}) for at opnå maksimal serumkoncentration (C_{max}) omkring en time. Ved en terapeutisk dosis på 150 mg 2 gange daglig er den gennemsnitlige (CV) *steady state*, C_{max} og C_{min} i plasma for lamivudin henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Data er opnået i et studie med raske frivillige. Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er 4,7 µg·time/ml (18 %). Ved en terapeutisk dosis på 300 mg én gang daglig er den gennemsnitlige (CV) *steady state* C_{max} , C_{min} og 24 timers AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg·time/ml (21 %).

Tages lamivudin sammen med mad, resulterer det i en forsinket t_{max} og en lavere C_{max} (nedsat med 47 %). Mængden af absorberet lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC).

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysisk-kemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten og at hele mængden indtages straks.

Gives zidovudin samtidigt, øges ekspositionen af zidovudin med 13 %, og den maksimale plasmakoncentration øges med 28 %. Dette vurderes at være uden klinisk betydning for patientsikkerheden, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationiske transportsystem.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken og plasma ca. 0,12. Det sande omfang af penetrationen og sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Biotransformation

Plasma lamivudin halveringstiden efter oral dosering er 18-19 timer og den aktive del, intracellulært lamivudintriphosphat, har en forlænget terminal halveringstid i cellen (16-19 timer). Det er vist hos 60 raske frivillige, at Epivir 300 mg 1 gang daglig er farmakokinetisk ækvivalent ved *steady state* med Epivir 150 mg 2 gange daglig med hensyn til intracellulær triphosphat AUC₂₄ og C_{max}.

Lamivudin udskilles hovedsageligt uændret ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Anbefalet dosis til patienter med kreatininclearance under 30 ml/minut er anført under doseringsafsnittet (se pkt. 4.2).

Interaktion med trimethoprim øger ekspositionen af lamivudin med 40 % ved terapeutiske doser. Dette kræver ikke justering af dosis, medmindre patienten også lider af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.2). Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol sammen med lamivudin til patienter med nedsat nyrefunktion bør vurderes omhyggeligt.

Særlige populationer

Børn: Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var reduceret hos pædiatriske patienter under 12 år. Hos børn gav administration af tabletter samtidigt med andre antiretrovirale tabletter højere lamivudin-plasma-AUC_∞ og -C_{max} end oral opløsning givet samtidigt med andre antiretrovirale orale opløsninger. Børn, som får lamivudin oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår lamivudin-plasmaniveauer indenfor det interval, der er observeret hos voksne. Børn, som får lamivudin-tabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere lamivudin-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tabletformuleringen, som også har højere biotilgængelighed (se sektion 4.2). Pædiatriske farmakokinetiske studier med både oral opløsning og tabletter har vist, at dosering én gang daglig giver ækvivalent AUC₀₋₂₄ sammenlignet med dosering af den samme totale daglige dosis 2 gange daglig.

Der er begrænsede farmakokinetiske data fra patienter under 3 måneder. Hos 1 uge gamle spædbørn var den orale clearance reduceret sammenlignet med pædiatriske patienter. Det skyldes sandsynligvis, at nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet og varierende absorption. En dosis på 4 mg/kg/dag til spædbørn er derfor passende til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn. Estimer af den glomerulære filtration antyder, at en passende dosis til børn på 6 uger og derover til at opnå samme plasmakoncentration som hos voksne og børn kunne være 8 mg/kg/dag.

Farmakokinetisk data blev beregnet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudie), som inkluderede børn under 12 år. Disse data er vist i tabellen nedenfor:

Opsummering af *steady state* lamivudin-AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$) i plasma og statistiske sammenligninger af dosering én gang daglig og 2 gange daglig på tværs af studier

Studie	Aldersgruppe	Lamivudin 8 mg/kg én gang daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Lamivudin 4 mg/kg 2 gange daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Sammenligning af en <i>versus</i> 2 daglige doser Geometrisk gennemsnitsratio beregnet efter mindste kvadraters metode (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	3 til 12 år (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

I PENTA 15-studiet er lamivudins geometriske gennemsnits-AUC (0-24) (95 % CI) i plasma for de fire patienter under 12 måneder, som skiftede fra 2 daglige doser til én daglig dosis (se pkt. 5.1), 10,31 (6,26; 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ ved én daglig dosis og 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ ved 2 daglige doser.

Gravide: Farmakokinetikken af oral lamivudin sent i graviditeten svarede til den hos ikke-gravide kvinder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Administration af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen større organotoksicitet. Ved de højeste doser sås mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Af klinisk relevans sås reduktion i antallet af røde blodlegemer og neutropeni.

Lamivudin var ikke mutagent i bakteriestudier, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muselymfomcelletesten. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 40-50 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke bekræftes *in vivo*, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Et transplacentalt genotoksicitetsstudie udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple foetale organer, og udviste også tegn på kortere telomere end dem, der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale med relevans for mennesker.

Et fertilitetsstudie hos rotter har vist, at lamivudin ikke påvirker fertiliteten hos hanner og hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose 20 % w/v (3 g/15 ml)
Methylparahydroxybenzoat
Propylparahydroxybenzoat
Citronsyre, vandfri
Propylenglycol
Natriumcitrat
Syntetisk jordbærsmagsstof
Syntetisk banansmagsstof
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Kasser den orale opløsning 1 måned efter første åbning af flasken.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Karton med 240 ml oral opløsning med lamivudin 10 mg/ml i en hvid high density polyethylen (HDPE)-flaske med børnesikret låg. Pakningen indeholder desuden et tilpasningsstykke af polyethylen samt en 10 ml doseringssprøjte bestående af et kammer af polypropylen (med angivelse af ml) og et stempel af polyethylen.

Doseringssprøjten er vedlagt til nøjagtig afmåling af den foreskrevne dosis oral opløsning. Brugervejledning findes i pakningen.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/96/015/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. august 1996

Dato for fornyelse: 28. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter:

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

Oral opløsning:

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (150 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter
Tabletter med delekærv

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

epivir 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER TIL 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (150 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter
Tabletter med delekærv

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON TIL 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (150 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

epivir 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 150 mg tabletter
lamivudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ViiV Healthcare BV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL ORAL OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml oral opløsning
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 10 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Produktet indeholder også sukker og konserveringsmidler: methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, propylenglycol og natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indhold:
240 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

epivir 10 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER TIL ORAL OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 10 mg/ml oral opløsning
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 10 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Produktet indeholder også sukker og konserveringsmidler: methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, propylenglycol og natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indhold:
240 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL 30 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (300 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

epivir 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER TIL 30 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (300 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON TIL 30 FILMOVERTRUKNE TABLETTER (300 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/015/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

epivir 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epivir 300 mg tabletter
lamivudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ViiV Healthcare BV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir
3. Sådan skal du tage Epivir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Epivir bruges til behandling af hiv-infektioner (humant immundefektvirus) hos voksne og børn.

Det aktive stof i Epivir hedder lamivudin. Epivir tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Epivir helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændigt, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Epivir øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Epivir. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir

Tag ikke Epivir

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du tror, at dette gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Epivir

Nogle patienter, der tager Epivir eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Epivir uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)

- **hvis du eller dit barn har nyreproblemer**, skal dosis måske justeres.
Fortæl lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Epivir.

Læs oplysningerne 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af anden medicin sammen med Epivir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Epivir.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Epivir

- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin (mod **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**)
- emtricitabin (mod **hiv-infektion**)
- høje doser af **sulfamethoxazol med trimethoprim** (et antibiotikum)
- cladribin (mod **hårceleleukæmi**).

Fortæl lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid, bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen om risici og fordele ved Epivir for dig og dit barn.

Epivir og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Epivir under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Epivir kan også udskilles i små mængder i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Epivir påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Epivir indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Epivir

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes med vand. Epivir kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Epivir hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Epivir uden at tale med lægen først.

Så meget skal du tage

Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:

Den sædvanlige dosis er 300 mg daglig. Denne dosis kan tages enten som en 150 mg tablet 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller som to 150 mg tabletter på samme tid én gang daglig. Følg lægens anvisning.

Børn, der vejer mindst 20 kg og mindre end 25 kg:

Den sædvanlige dosis er 225 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 75 mg (en halv 150 mg tablet) om morgenen og 150 mg (en hel 150 mg tablet) om aftenen eller som 225 mg (en og en halv 150 mg tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.

Børn, der vejer mindst 14 kg og mindre end 20 kg:

Den sædvanlige dosis er 150 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 75 mg (en halv 150 mg tablet) 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller som 150 mg (en hel 150 mg tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.

Epivir findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder eller til patienter, der har behov for en lavere dosis, eller som ikke kan synke tabletter.

Hvis du eller dit barn har nyreproblemer, skal dosis måske justeres.

Kontakt lægen, hvis det gælder for dig eller dit barn.

Hvis du har taget for meget Epivir

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Epivir, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Hvis muligt, vis dem Epivir-pakningen.

Hvis du har glemt at tage Epivir

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Epivir eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Ud over bivirkninger ved Epivir nævnt nedenfor, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- søvnproblemer (*insomni*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab (*alopeci*).

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer.

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlige allergiske reaktioner, med hævelser i ansigtet, tungen eller svælget, som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leversygdom som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*).

Sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- øget indhold af et enzym, som kaldes amylase.

Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)
- prikken eller følelsesløshed i hænderne, armene, benene eller fødderne.

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasia*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Gamle infektioner kan blusse op

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Epivir:

Kontakt straks lægen. Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

Du kan få knogleproblemer

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

Kontakt lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Epivir indeholder

Aktivt stof: Lamivudin.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: MikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (glutenfri), magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid, macrogol, polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Epivir 150 mg filmovertrukne tabletter findes i hvide polyethylenbeholdere eller blisterpakninger indeholdende 60 tabletter. Tabletterne er hvide, diamantformede, filmovertrukne og forsynet med delekærv. Tabletterne er præget "GXCJ7" på begge sider.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Magyarország

ViiV Healthcare BV

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 69 69
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

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Epivir 10 mg/ml oral opløsning lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt eller til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir
3. Sådan skal du tage Epivir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Epivir bruges til behandling af hiv-infektion (humant immundefektvirus) hos voksne og børn.

Det aktive stof i Epivir hedder lamivudin. Epivir tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Epivir helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændigt, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Epivir øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Epivir. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir

Tag ikke Epivir

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (*angivet i punkt 6*).

Tal med lægen, hvis du tror, at dette gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Epivir

Nogle patienter, der tager Epivir eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B-infektion, må du ikke stoppe med at tage Epivir uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)

- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)
- **hvis du eller dit barn har nyreproblemer**, skal dosis måske justeres.
Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Epivir.

Læs oplysningerne 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af anden medicin sammen med Epivir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Epivir.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Epivir:

- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin (mod **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**)
- emtricitabin (mod **hiv-infektion**)
- høje doser af **sulfamethoxazol med trimethoprim** (et antibiotikum)
- cladribin (mod **hårcelleleukæmi**).

Fortæl lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid, bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen om risici og fordele ved Epivir for dig og dit barn.

Epivir og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Epivir under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Epivir kan også udskilles i små mængder i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Epivir påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Epivir

Indeholder 3 g sukker pr. dosis (150 mg = 15 ml). Sukkersygepatienter skal tage hensyn hertil.

Epivir indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

Epivir indeholder også konserveringsmidler (*parahydroxybenzoater*), der kan udløse en overfølsomhedsreaktion (eventuelt forsinket).

Epivir indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 39 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 15 ml. Dette svarer til 1,95 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage Epivir

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Epivir kan tages med eller uden mad.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Epivir hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Epivir uden at tale med lægen først.

Så meget skal du tage

Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:

Den sædvanlige dosis er 30 ml (300 mg) daglig. Denne kan tages enten som 15 ml (150 mg) 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller som 30 ml (300 mg) én gang daglig.

Børn fra 3 måneder, der vejer mindre end 25 kg:

Dosis afhænger af barnets kropsvægt. Den sædvanlige dosis er 0,5 ml/kg (5 mg/kg) 2 gange daglig (med ca. 12 timers mellemrum) eller 1 ml/kg (10 mg/kg) én gang daglig.

Brug doseringssprøjten, der ligger i pakningen, til at afmåle den nøjagtige dosis.

1. Fjern plastfolien fra sprøjten/tilpasningsstykket.
2. Fjern tilpasningsstykket fra sprøjten.
3. **Tag hættten af** og gem den.
4. Hold godt fast om flasken. **Sæt plasttilpasningsstykket i flaskehalsen.**
5. **Sæt sprøjten godt fast** i tilpasningsstykket.
6. Vend flasken på hovedet.
7. **Træk i sprøjten stempel**, indtil sprøjten indeholder den første mængde af din samlede dosis.
8. Vend flasken. **Træk sprøjten** ud af tilpasningsstykket.
9. **Placer sprøjten i munden** med spidsen mod indersiden af kinden. **Tryk langsomt stemplet i bund**, så du får tid til at synke medicinen. **Du må ikke** trykke for hårdt eller sprøjte opløsningen ned i halsen, da du risikerer kvælning.
10. **Gentag trin 5 til 9**, indtil du har fået din samlede dosis. Hvis din samlede dosis *f.eks. er 15 ml, skal du tage en og en halv sprøjte fyldt med medicin.*
11. **Tag sprøjten op af flasken**, og **vask** den grundigt i rent vand. Lad den tørre helt, inden du bruger den igen.
12. **Luk flasken godt.** Lad tilpasningsstykket sidde.

Kasser den orale opløsning 1 måned efter første åbning af flasken.

Hvis du eller dit barn har nyreproblemer, skal dosis måske justeres.

Kontakt lægen, hvis det gælder for dig eller dit barn.

Hvis du har taget for meget Epivir

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Epivir, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Hvis muligt, vis dem Epivir-pakningen.

Hvis du har glemt at tage Epivir

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Epivir eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Ud over bivirkninger ved Epivir nævnt nedenfor kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere i dette punkt.

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- søvnproblemer (*insomni*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab (*alopeci*).

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer.

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlige allergiske reaktioner, med hævelser i ansigtet, tungen eller svælget, som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leversygdom som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*).

Sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- øget indhold af et enzym kaldet *amylase*.

Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)
- prikken eller følelsesløshed i hænderne, armene, benene eller fødderne.

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Gamle infektioner kan blusse op

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Epivir:

Kontakt straks lægen. Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

Du kan få knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol

- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

Kontakt lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Epivir indeholder

Aktivt stof: Lamivudin.

Øvrige indholdsstoffer: Sukker (saccharose 3 g/15 ml), methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat, vandfri citronsyre, natriumcitrat, propylenglycol, rensset vand, syntetisk jordbær- og banansmagsstof.

Dette lægemiddel indeholder 300 mg propylenglycol pr. 15 ml.

Udseende og pakningsstørrelser

Epivir oral opløsning fås i hvide polyethylenflasker med 240 ml opløsning. Pakningen indeholder en doseringssprøjte og et plasttilpasningsstykke.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Fremstiller**

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

**Indehaver af
markedsføringstilladelsen**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España**Polska**

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor 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

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Epivir 300 mg filmoverttrukne tabletter lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir
3. Sådan skal du tage Epivir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Epivir bruges mod hiv-infektion (humant immundefektvirus) hos voksne og børn.

Det aktive stof i Epivir hedder lamivudin. Epivir tilhører en gruppe af midler rettet mod retrovirus, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Epivir helbreder ikke hiv-infektionen fuldstændigt, men nedsætter mængden af virus i kroppen og bevarer den på et lavt niveau. Epivir øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Epivir. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Epivir

Tag ikke Epivir

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Epivir

Nogle patienter, der tager Epivir eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Epivir uden at tale med lægen først, da det kan få hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)

- **hvis du har nyreproblemer**, skal dosis måske justeres.
Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle patienter, der tager medicin mod hiv-infektioner, får andre sygdomme, der kan være alvorlige. Du bør kende til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Epivir.

Læs oplysningerne 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af anden medicin sammen med Epivir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage ny medicin, mens du er i behandling med Epivir.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Epivir

- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder sorbitol eller andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin (mod **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**)
- emtricitabin (anvendes mod **hiv-infektion**)
- høje doser af **sulfamethoxazol med trimethoprim** (et antibiotikum)
- cladribin (mod hårcelleleukæmi).

Fortæl lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid, bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen om risici og fordele ved Epivir for dig og dit barn.

Epivir og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger. Hvis du har taget Epivir under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Epivir kan også udskilles i små mængder i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Epivir påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Epivir indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Epivir

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes med vand. Epivir kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og tage hele dosis straks.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Epivir hjælper til med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage medicinen hver dag for at forhindre, at sygdommen bliver værre. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Epivir uden at tale med lægen først.

Så meget skal du tage

Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:

Den sædvanlige dosis er 1 tablet (300 mg) 1 gang daglig.

Epivir-tabletter findes også i en styrke på 150 mg til behandling af børn over 3 måneder, der vejer mindre end 25 kg.

Epivir findes også som oral opløsning til børn over 3 måneder eller til patienter, der har behov for en lavere dosis, eller som ikke kan synke tabletter.

Hvis du har nyreproblemer, skal dosis måske justeres.

Kontakt lægen, hvis dette gælder for dig.

Hvis du har taget for mange Epivir

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Epivir, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet. Hvis muligt, vis dem Epivir-pakningen.

Hvis du har glemt at tage Epivir

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Epivir eller anden medicin, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Ud over bivirkninger nævnt herunder for Epivir kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere under dette punkt.

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- søvnproblemer (*insomni*)
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab (*alopeci*).

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

Ikke almindelig bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af blodceller, der har betydning for blodets størkning (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer.

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- alvorlige allergiske reaktioner, med hævelser i ansigtet, tungen eller svælget, som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- leversygdom som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*).

Sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- stigning i mængden af et enzym kaldet *amylase*.

Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)
- prikken eller følelsesløshed i hænderne, armene, benene eller fødderne.

Meget sjælden bivirkning, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling som Epivir kan forårsage andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Gamle infektioner kan blusse op

Patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) kan have et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når sådanne patienter starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer vil ofte opstå, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Epivir:

Kontakt straks lægen. Tag ikke anden medicin mod infektioner uden at tale med lægen først.

Du kan få knogleproblemer

Nogle patienter, der får kombinationsbehandling mod hiv, får en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomerne på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer.

Kontakt lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Epivir indeholder

Aktivt stof: Lamivudin.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat (glutenfri), magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid, sort jernoxid (E172), macrogol, polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Epivir filmovertrukne tabletter 300 mg findes i hvide polyethylenbeholdere eller blisterpakninger indeholdende 30 tabletter. Tabletterne er grå, diamantformede, filmovertrukne og forsynet med delekærv. Tabletterne er præget "GXEJ7" på den ene side.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.