

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epivir 150 mg filmtabletta

Epivir 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Epivir 150 mg filmtabletta

150 mg lamivudin filmtablettánként.

Epivir 300 mg filmtabletta

300 mg lamivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Epivir 150 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Fehér, rombusz alakú, törővonallal ellátott filmtabletta, mindkét oldalon „GX CJ7” bevétellel.

Epivir 300 mg filmtabletta

Filmtabletta.

Szürke, rombusz alakú, egyik oldalon „GX EJ7” bevétellel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epivir az emberi immunhiány-vírussal (HIV) fertőzött felnőttek és gyermekek kezelésére javallott, az antiretrovirális kombinációs terápia részeként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzöttek kezelésében tapasztalt orvosnak kell elrendelnie.

Az Epivir táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a tablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni.

Az Epivir belsőleges oldat formájában is hozzáférhető három hónaposnál idősebb és 14 kg alatti testtömegű gyermekek, illetve azon betegek számára, akik nem képesek a tablettát lenyelni (lásd 4.4 pont).

Azon betegek számára, akik nem képesek a tabletták lenyelésére, a másik lehetőség, ha a tablettákat összetörik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont).

Felnőttek, serdülők és gyermekek (legalább 25 kg testtömegűek):

Az Epivir ajánlott adagja napi 300 mg. Ez adható vagy naponta kétszer 150 mg, vagy naponta egyszer 300 mg formájában (lásd 4.4 pont).

A 300 mg-os tabletták csak a napi egyszeri adagolás esetén megfelelő.

Gyermekek (25 kg-nál kisebb testtömegűek):

Az Epivir tabletták esetében a testtömegcsoportok szerinti adagolás ajánlott.

Legalább 20 kg, de kevesebb mint 25 kg testtömegű gyermekek: az ajánlott adag naponta 225 mg. Ez adható vagy reggel 75 mg (a 150 mg-os tabletták fele) és este 150 mg (egy egész 150 mg-os tabletták) formájában, vagy naponta egyszer 225 mg (máshfél 150 mg-os tabletták) formájában.

Legalább 14 kg, de kevesebb mint 20 kg testtömegű gyermekek: az ajánlott adag naponta 150 mg. Ez adható vagy naponta kétszer 75 mg (150 mg-os tabletták fele) formájában, vagy naponta egyszer 150 mg (egy egész 150 mg-os tabletták) formájában.

Három hónaposnál idősebb gyermekek: mivel ebben a korcsoportban a pontos adagolás nem érhető el a 300 mg-os, törővonalal nem rendelkező tablettával, a törővonalal rendelkező Epivir 150 mg-os tabletták alkalmazása ajánlott, és az arra vonatkozó ajánlott adagolási utasítások követendők.

Három hónaposnál fiatalabb gyermekek: a rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adat elégtelen specifikus adagolás ajánlásához (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg áttér a napi kétszeri alkalmazásról napi egyszeri alkalmazásra, a napi egyszeri adagot (lásd fent) kb. 12 órával az utolsó napi kétszeri adag bevitelét követően kell bevenniük, majd a továbbiakban kb. 24 óránként ezzel az ajánlott napi egyszeri adaggal kell folytatniuk a kezelést. A napi kétszeri alkalmazásra való visszatérés esetén a betegeknek a napi kétszeri adag szedését kb. 24 órával az utolsó napi egyszeri adag bevitelét követően kell megkezdeniük.

Különleges betegcsoportok

Idősek: Nem állnak rendelkezésre konkrét adatok, azonban ebben a korcsoportban különös gondossággal ajánlott eljárni az olyan korral összefüggő változások miatt, mint például a vesefunkció beszűkülése és a hematológiai paraméterek megváltozása.

Vesekárosodás: A lamivudin plazmaszintje emelkedik mérsékelt és súlyos veseelégtelenségben, a csökkent clearance miatt. A dózist ehhez kell igazítani, és az Epivir belsőleges oldatot kell adni, ha a beteg kreatinin clearance-e 30 ml/perc alá csökken (lásd a táblázatokat).

Ajánlott adagolás – felnőttek, serdülők és gyermekek (legalább 25 kg testtömegűek):

| Kreatinin-clearance (ml/perc) | Első adag | Fenntartó adag |
|--------------------------------------|---|--|
| ≥50 | 300 mg vagy 150 mg | 300 mg 1-szer naponta 150 mg 2-szer naponta |
| 30 - <50 | 150 mg | 150 mg 1-szer naponta |
| <30 | Mivel 150 mg-nál kisebb adagokra van szükség, a belsőleges oldat alkalmazása ajánlott | |
| 15 - <30 | 150 mg | 100 mg 1-szer naponta |
| 5 - <15 | 150 mg | 50 mg 1-szer naponta |
| <5 | 50 mg | 25 mg 1-szer naponta |

Nincs adat vesekárosodásban szenvedő gyermekek lamivudin kezeléséről. Mivel feltételezhető, hogy a kreatinin clearance és a lamivudin clearance hasonlóan alakul gyermekekben, mint felnőttekben, vesekárosodott gyerekeknél az adagolást a kreatinin clearance-nek megfelelően, a felnőtteknél látottakkal azonos mértékben kell csökkenteni. Az Epivir 10 mg/ml belsőleges oldat lehet a legmegfelelőbb gyógyszerforma a vesekárosodásban szenvedő gyermekek ajánlott fenntartó adagjának elérésére.

Ajánlott adagolás – legalább 3 hónapos és kevesebb mint 25 kg testtömegű gyermekek:

| Kreatinin-clearance (ml/perc) | Első adag | Fenntartó adag |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| ≥50 | 8 mg/ttkg vagy 4 mg/ttkg | 8 mg/ttkg 1-szer naponta 4 mg/ttkg 2-szer naponta |
| 30 - <50 | 4 mg/ttkg | 4 mg/ttkg 1-szer naponta |
| 15 - <30 | 4 mg/ttkg | 2,6 mg/ttkg 1-szer naponta |
| 5 - <15 | 4 mg/ttkg | 1,3 mg/ttkg 1-szer naponta |
| <5 | 1,3 mg/ttkg | 0,7 mg/ttkg 1-szer naponta |

Májkárosodás: Mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vizsgálata szerint a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés zavara nem befolyásolja szignifikánsan. Ezért nem szükséges az adagolás módosítása mérsékelt vagy súlyos májkárosodás esetén, hacsak veseelégtelenséggel nem társul.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Az Epivir alkalmazása monoterápiában nem ajánlott.

Vesekárosodás: Mérsékelt vagy súlyos vesekárosodás esetén, a csökkent clearance következményeként, megnő a lamivudin terminális plazma felezési ideje. A dózist ehhez kell igazítani (lásd 4.2 pont).

Hármas nukleozid kezelés: Nagy arányú virológiai eredménytelenségről és korai szakaszban kialakuló rezisztenciáról érkeztek jelentések, amikor a lamivudint tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és abakavirral vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és didanozinnal kombinálták, napi egyszeri adagolásban.

Opportunista fertőzések: Epivir-rel vagy más antiretrovirális gyógyszerrel kezelt betegeken az opportunista fertőzések vagy más, a HIV-fertőzéshez társuló szövődmények továbbra is kialakulhatnak. Ezen betegek kezelését a HIV-fertőzöttek ellátásában jártas orvos gondos ellenőrzése mellett kell végezni.

Pancreatitis: Pancreatitis ritkán előfordult. Az azonban nem egyértelmű, hogy ezek az esetek a gyógyszeres kezelés vagy az alapbetegség, a HIV-fertőzés következményei voltak-e. Az Epivir kezelést azonnal le kell állítani, ha a klinikai jelek, tünetek vagy a laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak.

Mitokondriális diszfunkció in utero expozíciót követően: A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek: Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladós reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladós tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Májbetegség: Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák HIV és HBV kezelésére, a lamivudin hepatitis B fertőzés kezelésére történő alkalmazásáról további információ a Zeffix alkalmazási előírásában található.

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Ha az Eпивir-kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja (lásd a Zeffix alkalmazási előírását).

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon kell ellenőrizni. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők: Egy gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatban (lásd 5.1 pont, ARROW vizsgálat), az Eпивir belsőleges oldatot kapó gyermekeknél kisebb arányú vírus-szuppressziót és nagyobb vírus-rezisztencia gyakoriságot jelentettek a tablettát szedőkhöz képest. Amikor csak lehetséges, gyermekeknél az Eпивir-t tablettá formájában kell alkalmazni.

Osteonecrosis: Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Gyógyszerkölsönhatások: Az Eпивir nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin-tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Csak felnőtteken végeztek interakciós vizsgálatokat.

A metabolikus interakciók valószínűsége csekély, a korlátozott metabolizmus és plazmafehérje-kötődés, valamint a csaknem teljes renális clearance miatt.

Trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg alkalmazása során 40%-kal növekszik a lamivudin expozíció a trimetoprim komponens miatt, míg a sulfametoxazol komponens nem lép kölcsönhatásba. A lamivudin adagján azonban nem kell változtatni, kivéve, ha a beteg vesefunkciói beszűkültek (lásd 4.2 pont). A lamivudin nem befolyásolja a trimetoprim vagy a sulfametoxazol farmakokinetikáját. Ha az egyidejű adagolás indokolt, a beteget meg kell figyelni. Lamivudin együttadását ko-trimoxazol nagy adagjaival, *Pneumocystis jirovecii* pneumoniában (PCP) és toxoplasmosisban kerülni kell.

Egyéb gyógyszerek együttadásakor gondolni kell a kölcsönhatás lehetőségére, különösen, ha az elimináció fő útja a szerves kationtranszporttal történő aktív renális kiválasztás, mint pl. a trimetoprim esetében. Más gyógyszerek (pl. a ranitidin és a cimetidin) csak részben ürülnek ezzel a mechanizmussal, és nem mutattak interakciót lamivudinnal. A nukleozid-analógok (pl. didanozin) eliminációjának a zidovudinéhoz hasonlóan más a mechanizmusa, és kölcsönhatásuk lamivudinnal nem valószínű.

A zidovudin C_{max} értékének mérsékelt emelkedését (28%) észlelték lamivudinnal való együttadásakor, de a teljes expozíció (AUC) nem változott szignifikánsan. A zidovudin nem befolyásolja a lamivudin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A hasonlóság miatt az Eпивir-t nem szabad egyéb citidin-analógokkal, például emtricitabinnal együtt adni. Ezenkívül az Eпивir nem szedhető egyéb, lamivudint tartalmazó gyógyszerrel együtt (lásd

4.4 pont).

A lamivudin *in vitro* gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását. Ezért a lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

A lamivudin nem metabolizálódik a CYP3A izoenzimen, így interakciója az így metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. PI-k) nem valószínű.

Szorbit oldatok (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) 300 mg egyszeri adag lamivudin belsőleges oldattal történő egyidejű alkalmazása a lamivudin-expozíció (AUC_{∞}) 14%-os, 32%-os és 36%-os, valamint a lamivudin C_{max} 28%-os, 52%-os és 55%-os dózisfüggő csökkenését eredményezte felnőtteknél. Amikor csak lehetséges, elkerülendő az Epivir hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

Lamivudinnal végzett állatkísérletek nyulaknál a korai embrionális halálozás növekedését mutatták, de patkányoknál nem (lásd 5.3 pont). Embereknél kimutatták, hogy a lamivudin átjut a placentán.

Terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról több mint 1000 vizsgálati eredmény és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló több mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett sem malformatív, sem foeto/neonatalis hatást. Az Epivir alkalmazható terhesség alatt, ha az klinikailag indokolt. Ezen adatok alapján nem valószínű a fejlődési rendellenesség kockázata embereknél.

Az egyidejűleg hepatitisszel is fertőzött, lamivudinnal kezelt olyan betegeknek, akik ezt követően esnek teherbe, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lamivudin leállítása esetén a hepatitis kiújulhat.

Mitokondriális diszfunkció: A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalis nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Orális adagolás után a lamivudin a szérumszintnek megfelelő koncentrációban kiválasztódott az anyatejbe. Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján, a lamivudin szérumszintje a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőinél nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról. A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a lamivudin nem gyakorolt hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő nemkívánatos reakciókat írták le HIV betegek Efavir-kezelése során.

Azok a nemkívánatos reakciók, melyek kapcsolata a kezeléssel legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: neutropenia és anaemia (mindkettő néha súlyos), trombocytopenia

Nagyon ritka: tiszta vörösvértest aplasia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon ritka: tejsavas acidosis

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás, álmatlanság

Nagyon ritka: perifériás neuropathia (vagy paraesthesia)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek

Gyakori: köhögés, orrtünetek

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger, hányás, hasi fájdalom vagy görcs, hasmenés

Ritka: pancreatitis, szérum amilázszint-emelkedés

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: májenzim (SGOT, GTP) szintek átmeneti emelkedése

Ritka: hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: bőrkürités, alopecia

Ritka: angio-oedema

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: arthralgia, izomelváltozások

Ritka: rhabdomyolysis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság, rossz közérzet, láz.

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásozó reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis)

előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti HIV-fertőzött gyermeket válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), akik közül 669-en kaptak abakavirt és lamivudint naponta egyszer vagy kétszer (lásd 5.1 pont). A felnőttekhez képest nem észleltek további biztonságossági problémákat a napi egyszeri vagy kétszeri adagolási rend szerint kezelt gyermekeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Akut állatkísérletekben a lamivudin igen nagy adagjai sem okoztak semmiféle szervkárosodást. Emberben csak kevés adat áll rendelkezésre az akut túladagolásról. Haláleset nem fordult elő, az érintett betegek állapota rendeződött. A túladagolást követően nem lehetett specifikus tüneteket megfigyelni.

Túladagolás esetén a beteget monitorozni kell, és szükség esetén a szokásos szupportív terápiát kell alkalmazni. A lamivudin dializálható, ezért túladagolás esetén folyamatos haemodialysist kell alkalmazni, bár erre vonatkozólag nem végeztek vizsgálatokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: nukleozid-analóg, ATC kód: J05AF05

Hatásmechanizmus

A lamivudin a humán immunhiány vírussal (HIV) és a hepatitis B vírussal (HBV) szemben hatékony nukleozid-analóg. Intracellulárisan a hatásért felelős lamivudin-5'-trifoszfáttá metabolizálódik, és elsősorban a HIV reverz transzkripció lánctermínatoraként fejt ki hatását. A lamivudin-5'-trifoszfát *in vitro* a HIV-1 és HIV-2 replikáció szelektív inhibitora, és hatásos a zidovudinra rezisztens klinikai HIV izolátumokra is. Nem észleltek antagonistá hatást *in vitro* a lamivudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin, nevirapin és zidovudin).

Rezisztencia

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztenciája magába foglalja az M184V aminosav változásának kialakulását, a virális reverz transzkriptáz (RT) aktív helyének közelében. Ez a variáns mind *in vitro*, mind a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV fertőzött betegekben kialakul. Az M184V mutánsok jelentősen csökkent érzékenységet mutatnak lamivudinra, és csökkent replikációs kapacitást mutatnak *in vitro*. *In vitro* vizsgálatok szerint a zidovudinra rezisztens vírusizolátumok zidovudinra érzékennyé válhatnak, ha egyidejűleg a lamivudin iránt rezisztencia alakul ki. Ezeknek a

megállapításoknak a klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű.

Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az antiretrovirális kezelés keretében az M184V kialakulása ellenére, residualis antiretrovirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának romlása következtében). Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg. Valójában igen korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, és eleve kizárják a megbízható következtetések levonását ebben a vonatkozásban. Mindenesetre, a lamivudin továbbadásával szemben mindig előnyben kell részesíteni a kezelés megindítását egy megfelelő NRTI-vel. Következésképpen az M184V mutáció megjelenése ellenére a lamivudin adagolásának folytatása csak abban az esetben mérlegelhető, ha más, hatékony NRTI nem áll rendelkezésre.

A nukleozid gátló típusú antiretrovirális gyógyszereknél csekély az M184V RT által közvetített keresztrezisztencia. A zidovudin és a sztavudin megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens HIV-1 vírussal szemben. Az abakavir megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens és csak az M184V mutánst tartalmazó HIV-1-gyel szemben. Az M184V RT mutáns a didanozin iránti érzékenység legalább négyszeres csökkenését mutatja; a klinikai jelentősége ezeknek a megállapításoknak nem ismert. Az *in vitro* érzékenységi tesztek nem standardizáltak, és az eredmények metodikai különbségek miatt eltérőek lehetnek.

In vitro a lamivudin citotoxicitása alacsony a perifériás limfocitákra, az érett limfocita és monocita-makrofág sejtvonalakra és a különböző csontvelő őssejtekre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin zidovudinnal kombinálva csökkentette a HIV-1 vírus mennyiségét, és növelte a CD4 sejt számot. Klinikai végpontvizsgálatok azt jelzik, hogy a lamivudin zidovudinnal kombinálva szignifikánsan csökkenti a betegség előrehaladásának kockázatát, ill. az elhalálozás veszélyét.

Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a lamivudin és zidovudin kombináció késlelteti a zidovudin-rezisztens izolátumok kialakulását olyan egyéneknél, akik nem kaptak még antiretrovirális kezelést.

A lamivudint eltérően alkalmazzák az antiretrovirális kombinációs terápia összetevőjeként, azonos csoportba (NRTI-k) vagy más csoportba (PI-k, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok) tartozó vírusellenes gyógyszerekkel együtt.

Lamivudint egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel (abakavir, nevirapin/efavirenz vagy zidovudin) kapó gyermekekre vonatkozó klinikai vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a gyermekeknél megfigyelt rezisztencia profil az észlelt genotípus szubsztitúciók és ezek relatív gyakorisága tekintetében hasonló a felnőtteknél megfigyelthez.

A klinikai vizsgálatok során lamivudin belsőleges oldatot egyéb antiretrovirális belsőleges oldattal egyidejűleg kapó gyermekeknél gyakrabban alakult ki vírusrezisztencia, mint a tablettát kapó gyermekeknél (lásd a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó klinikai tapasztalatok leírását (ARROW vizsgálat) és az 5.2 pontot).

A több gyógyszeres, lamivudint tartalmazó antiretrovirális terápia hatásosnak bizonyult antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknek, csakúgy mint azon betegek esetében, akikben M184V mutációkat tartalmazó vírusokat mutattak ki.

A HIV *in vitro* lamivudin érzékenysége és a terápia klinikai eredményessége közötti kapcsolat még kutatás tárgyát képezi.

Lamivudin 100 mg-os napi egyszeri dózisban hatásosnak mutatkozott felnőtt betegek krónikus HBV fertőzésének kezelésében is (a klinikai vizsgálatok részleteit lásd a Zeffix alkalmazási előírásában). A

HIV fertőzés kezelésében azonban csak a 300 mg-os napi lamivudin adag bizonyult hatásosnak (más antiretrovirális szerekkel kombinációban).

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat lamivudinnal HBV-vel is fertőzött HIV betegeken.

Napi egyszeri adagolás (300 mg egyszer naponta): Egy klinikai vizsgálat igazolta, hogy az Epivir napi egyszeri, ill. a kétszeri adagolási rendje közül egyik sem kedvezőtlenebb a másiknál. Ezeket az eredményeket egy, még antiretrovirális kezelésben nem részesült, elsősorban tünetmentes HIV fertőzöttekből álló betegcsoporton észlelték (CDC A stádium).

Gyermekek és serdülők: HIV-fertőzött gyermekek és serdülők randomizált, multicentrumos, kontrollós vizsgálata keretében egy randomizált összehasonlító vizsgálatot végeztek a napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint alkalmazott abakavirral és lamivudinnal. 1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti gyermeket válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), és az adagolást az Egészségügyi Világszervezet kezelési ajánlásai (Csecsemők és gyermekek HIV fertőzésének antiretrovirális kezelése, 2006) alapján, testtömeg csoportok szerint végezték. Harminchat hetes olyan kezelést követően, amelynek során naponta kétszer alkalmazták az abakavirt és a lamivudint, 669 alkalmas beteget randomizáltak, legalább 96 hétig vagy az abakavir és a lamivudin napi kétszeri alkalmazást folytató, vagy napi egyszeri alkalmazásra átállított csoportba. Megjegyzendő, hogy ebből a vizsgálatból nem álltak rendelkezésre klinikai adatok egy éves életkor alatti gyermekekre vonatkozóan. Az eredményeket az alábbi táblázat összegzi:

A 48. és a 96. héten mért <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS virológiai válaszok az abakavirt+lamivudint napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint szedő randomizált csoportokban az ARROW vizsgálatban (obszervációs analízis)

| | Napi kétszeri alkalmazás N (%) | Napi egyszeri alkalmazás N (%) |
|--|---|---|
| 0. hét (≥36 kezelési hét után) | | |
| <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS | 250/331 (76) | 237/335 (71) |
| Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás) | -4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16 | |
| 48. hét | | |
| <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS | 242/331 (73) | 236/330 (72) |
| Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás) | -1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65 | |
| 96. hét | | |
| <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS | 234/326 (72) | 230/331 (69) |
| Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás) | -2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52 | |

Egy farmakokinetikai vizsgálatban (PENTA 15) négy, 12 hónapnál fiatalabb, virológiailag kontrollált beteget átállítottak az abakavir plusz lamivudin felsőleges oldattal történő napi kétszeri adagolási rendről napi egyszeri adagolásra. A 48. héten három betegnél nem kimutatható vírusterhelést észleltek, míg egy esetben 900 kópia/ml HIV RNS plazmaszintet mértek. Nem észleltek biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

Az előre meghatározott -12%-os non-inferioritási határ alapján az elsődleges végpontban (a 48. héten <80 kópia/ml) és a másodlagos végpontban (a 96. héten <80 kópia/ml), valamint az összes vizsgált

határértéknél (<200 kópia/ml, <400 kópia/ml, <1000 kópia/ml) tekintetében, amelyek mind jóval belül estek ezen a non-inferioritási határon, a napi egyszeri adagolású abakavir+lamivudin csoport bizonyítottan nem volt rosszabb (non-inferior), mint a napi kétszeri adagolással kezelt csoport. A napi egyszeri, illetve kétszeri adagolás heterogenitását vizsgáló alcsoport analízis nem igazolt jelentős nemi, életkori, illetve vírusterhelésből származó hatást a randomizáláskor. A következtetések az analitikai módszertől függetlenül a non-inferioritást támasztották alá.

A napi egyszeri, illetve kétszeri adagolású csoportokba történő randomizálás időpontjában (0. hét) azoknál a betegeknél, akik a tablettá gyógyszerformákat szedték, a vírusterhelés nagyobb mértékű szuppresszióját figyelték meg, mint azoknál, akik bármikor valamilyen oldatos gyógyszerformát alkalmaztak. Ezeket a különbségeket mindegyik különböző vizsgált korcsoportban megfigyelték. A tabletták és az oldatok szuppressziós rátáinak ez a különbsége a napi egyszeri adagolás mellett 96 héten át fennmaradt.

**A napi egyszeri versus kétszeri abakavir+lamivudin kezelésben részesülők aránya.
 Az ARROW randomizációs sémája a <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegek körében: gyógyszerforma szerinti alcsoport-analízis**

| | Napi kétszeri dózis Plazma HIV-1 RNS <80 kópia/ml: n/N (%) | Napi egyszeri dózis Plazma HIV-1 RNS <80 kópia/ml: n/N (%) |
|--|---|---|
| 0. hét (36 hét kezelés után) | | |
| Bármikor valamilyen oldattal végzett adagolási rend | 14/26 (54) | 15/30 (50) |
| Az összes tablettás adagolási rend végig a kezelés alatt | 236/305 (77) | 222/305 (73) |
| 96. hét | | |
| Bármikor valamilyen oldattal végzett adagolási rend | 13/26 (50) | 17/30 (57) |
| Az összes tablettás adagolási rend végig a kezelés alatt | 221/300 (74) | 213/301 (71) |

Genotípusos rezisztencia analízist végeztek >1000 kópia/ml plazma HIV-1 RNS mintákon. Az egyéb antiretrovirális oldatokkal kombinációban lamivudin oldattal kezelt betegeknél több rezisztencia esetet észleltek, mint azoknál, akik hasonló dózisokat kaptak tablettá gyógyszerformában. Ez összhangban áll az ezeknél a betegeknél megfigyelt alacsonyabb antivirális szuppressziós rátákkal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lamivudin jól felszívódik a gyomor-béltraktusból, a per os lamivudin biohasznosítása egészséges felnőttekben 80-85% között van. Az orális alkalmazást követően a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) kialakulásához átlagosan szükséges idő (t_{max}) kb. egy óra. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálat alapján, naponta kétszer 150 mg-os terápiás adagok esetén, a lamivudin steady state C_{max} és C_{min} középértéke (CV) 1,2 µg/ml (24%), ill. 0,09 µg/ml (27%). Az AUC középértéke (CV) egy 12 órás dózis intervallumban 4,7 µg.óra/ml (18%). Naponta egyszer 300 mg-os terápiás adagok esetén a steady state C_{max} és C_{min} középértéke (CV), valamint a 24 órás AUC 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%), illetve 8,9 µg.óra/ml (21%).

A 150 mg-os tablettá bioekvivalens és dózisarányos a 300 mg-os tablettával az AUC_{∞} , a C_{max} és t_{max} tekintetében. Felnőtteknél az Epivir tablettá alkalmazása az AUC_{∞} és a C_{max} vonatkozásában bioekvivalens az Epivir belsőleges oldatával. A felnőttek és a gyermekek között felszívódásbeli különbségeket figyelték meg (lásd „Különleges betegcsoportok”).

A lamivudin étellel történő együttládása a t_{max} elhúzóóását és alacsonyabb C_{max} értéket eredményez (47%-os csökkenés). A lamivudin felszívóóásának mértéke (az AUC alapján) azonban nem változik.

Az öszzetört tabletták kevés pépes étellel vagy folyadékkal történő adagolása várhatóan nem befolyásolja a gyógyszerkészítmény minőségét, és ennek következtében a klinikai hatás megváltozása sem várható. Ezt a következtetést fizikai-kémiai és farmakokinetikai adatok támasztják alá, feltételezve, hogy a beteg a tablettát 100%-ban öszzetöri és elkeveri, valamint azonnal elfogyasztja.

Zidovudinnal együtt adva, annak expozíciója 13%-kal nő, és 28%-kal emelkedik a plazma csúskonzentráció. Ez nem tekinthető jelentősnek a gyógyszerbiztonság szempontjából, így nincs szükség az adagolás módosítására.

Eloszlás

Intravénás adással végzett vizsgálatok szerint az átlagos megoszlási térfogat 1,3 l/kg. Az eliminációs felezési idő 5-7 óra. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ ttkg, döntően renális clearance-szel (>70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül.

A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz, korlátozott mértékben kötődik (*in vitro* a szérum albumin kötődés <16%-36%).

Korlátozott mennyiségű adat szerint a lamivudin penetrál a központi idegrendszerbe, és bejut a cerebrospinális folyadékba (CSF). Az átlagos CSF/szérum lamivudin koncentráció arány az orális bevétel után 2-4 órával kb. 0,12. A penetráció tényleges mértéke és ennek összefüggése a klinikai hatással még nincs tisztázva.

Biotranszformáció

Az aktív rész, az intracelluláris lamivudin-trifoszfát terminális felezési ideje a sejtekben elhúzóóó (16-19 óra), a lamivudin plazmában mért felezési idejéhez (5-7 óra) viszonyítva. 60 felnőtt egészséges önkéntesben a Epivir 300 mg napi egyszeri adagolásban steady state állapotban farmakokinetikailag ekvivalens volt a napi kétszer 150 mg-os Epivir-rel, az intracelluláris trifoszfát AUC₂₄ és a C_{max} tekintetében.

A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerinterakciók valószínűsége a kismértékű máj metabolizmus (5-10%) és a csekély plazmaprotein kötődés miatt kicsi.

Elimináció

Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Az 50 ml/perc alatti kreatinin clearance esetére ajánlott adagolást az adagolás fejezet mutatja (lásd 4.2 pont).

A trimetoprimmal, a ko-trimoxazol egyik komponensével való interakció terápiás adagok esetén a lamivudin expozíció 40%-os emelkedését okozza. Ez nem igényel dóziscsökkentést, ha a betegnek nincs vesekárosodása (lásd 4.5 és 4.2 pont). Ko-trimoxazol adása lamivudinnal vesekárosodott betegeknek gondos mérlegelést igényel.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek: A lamivudin abszolút biohasznosulása (kb. 58-66%) 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél csökkent mértékű volt. Gyermekeknél a más antiretrovirális tablettákkal egyidejűleg adott tabletták alkalmazása esetén nagyobb lamivudin plazma AUC_∞ és C_{max} -értékek alakultak ki, mint az egyéb antiretrovirális belsőleges oldatokkal egyidejűleg alkalmazott belsőleges oldat esetén. A lamivudin

belsőleges oldatot az ajánlott adagolási rend szerint kapó gyermekek a felnőtteknél megfigyelt tartományon belüli plazma lamivudin expozíciót értek el. A lamivudin orális tablettákat az ajánlott adagolási rend szerint szedő gyermekek nagyobb lamivudin plazma-expozíciót érnek el, mint a belsőleges oldatot alkalmazó gyermekek, mert a tableta gyógyszerformával nagyobb mg/kg adagokat alkalmaznak, és a tableta gyógyszerformának nagyobb a biohasznosulása (lásd 4.2 pont). A gyermekekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatokban mind a tablettánál, mind a belsőleges oldatnál igazolták, hogy azonos napi össz dózis mellett a napi egyszeri alkalmazás ekvivalens AUC₀₋₂₄ értéket biztosít, mint a napi kétszeri adagolás.

Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőkről. Újszülöttekben 1 hetes korban a per os lamivudin clearance-e alacsonyabb volt a gyermekekéhez képest, valószínűleg az éretlen vesefunkció és a variábilis felszívódás következtében. Ezért felnőttekhez, ill. gyermekekhez hasonló expozíció elérése érdekében az újszülöttek megfelelő adagja napi 4 mg/ttkg. A becsült glomerulus filtráció értékek alapján, 6 hetes és idősebb gyerekek számára, a felnőttekhez, ill. a gyerekekhez hasonló expozíció eléréséhez 8 mg/ttkg/nap adag a megfelelő.

A farmakokinetikai adatok 3 olyan farmakokinetikai vizsgálatból (PENTA 13, PENTA 15 és ARROW PK alvizsgálat) származnak, amelyekben 12 évesnél fiatalabb gyermekek kerültek bevonásra. Az adatokat a lenti táblázat ismerteti:

A lamivudin dinamikus egyensúlyi plazma AUC (0-24) (µg.óra/ml) értékek összefoglalása és a napi egyszeri és kétszeri orális alkalmazás statisztikai összehasonlításainak vizsgálatok közötti összehasonlítása

| Vizsgálat | Korcsoport | Lamivudine 8 mg/ttkg napi egyszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95% CI) | Lamivudine 4 mg/ttkg napi kétszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95% CI) | A napi egyszeri , illetve kétszeri alkalmazás összehasonlítása GLS átlagarány (90% CI) |
|------------------------------------|----------------------|--|--|---|
| ARROW PK alvizsgálat 1. rész | 3-12 év (N=35) | 13,0 (11,4,14,9) | 12,0 (10,7, 13,4) | 1,09 (0,979, 1,20) |
| PENTA 13 | 2-12 év (N=19) | 9,80 (8,64, 11,1) | 8,88 (7,67, 10,3) | 1,12 (1,03, 1,21) |
| PENTA 15 | 3-36 hónap (N=17) | 8,66 (7,46, 10,1) | 9,48 (7,89, 11,40) | 0,91 (0,79, 1,06) |

A PENTA 15 vizsgálatban négy, 12 hónaposnál fiatalabb, olyan beteg lamivudin plazma AUC (0-24) geometriai átlagértéke (95% CI), akiket a napi kétszeri adagolási rendről a napi egyszerire állítottak át (lásd 5.1 pont), 10,31 (6,26, 17,0) µg.óra/ml volt a naponta egyszeri adagolás, míg 9,24 (4,66, 18,3) µg.óra/ml volt a napi kétszeri adagolás során.

Terhesség: Az orálisan adott lamivudin farmakokinetikája késő terhességben hasonló volt a nem terhes nők adataihoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végzett toxikológiai vizsgálatokban nagy lamivudin adagok alkalmazásakor sem észleltek jelentősebb szervkárosodást. A legmagasabb alkalmazott dózisok esetén a máj- és veseműködés jelzőiben figyeltek meg kisebb elváltozásokat, esetenként a máj tömegének csökkenésével együtt. Klinikailag releváns elváltozás volt a vörösvértestszám csökkenése és a neutropenia.

A lamivudin nem volt mutagén bakteriális tesztekben, de sok más nukleozid-analóghoz hasonlóan

aktivitást mutatott *in vitro* citogenetikai vizsgálatokban és egér lymphoma vizsgálatban. A lamivudinak nem volt genotoxikus hatása *in vivo*, a számított klinikai plazmakoncentrációknál 40-50-szer nagyobb plazmaszintet biztosító adagokban. A lamivudin *in vitro* mutagén hatását *in vivo* tesztekben nem tudták igazolni, ezért a lamivudin nem jelent genotoxikus kockázatot a kezelt betegek számára.

Egy majmokon végzett transzplacentáris genotoxikus vizsgálatban az önmagában adott zidovudint zidovudin és lamivudin kombinációval hasonlították össze, a humán adagoknak megfelelő expozícióval. A vizsgálat azt mutatta, hogy a kombinációnak kitett foetusokban *in utero* magasabb szinten maradt a nukleozid-analóg beépülése a DNS-be több foetalis szervben, és több telomer rövidülés mutatkozott, mint azokban, melyeknél csak zidovudin expozíció volt. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

A patkányokon és egereken végzett, hosszútávú carcinogenitási vizsgálatok eredménye szerint a lamivudin nem mutatott semmiféle, emberre vonatkozatható karcinogén veszélyt.

Egy, patkányokon végzett fertilitási vizsgálat azt mutatta, hogy a lamivudin nem gyakorolt hatást a hímek és a nőstények termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Epivir 150 mg filmtabletta

Tablettamag:

Mikroristályos cellulóz (E460)
Karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Poliszorbát 80

Epivir 300 mg filmtabletta

Tablettamag:

Mikroristályos cellulóz (E460)
Karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Fekete vas-oxid (E172)
Makrogol
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Epivir 150 mg filmtabletta

HDPE tartály: 5 év

PVC/alumínium buborécsomagolás 2 év

Epivir 300 mg filmtabletta

HDPE tartály: 3 év

PVC/alumínium buborécsomagolás 2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Epivir 150 mg filmtabletta

Gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartály vagy PVC/alumínium buborécsomagolások, amelyekben 60 tablettát tartalmaznak.

Epivir 300 mg filmtabletta

Gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartály vagy PVC/alumínium buborécsomagolások, amelyekben 30 tablettát tartalmaznak.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Epivir 150 mg filmtabletta

EU/1/96/015/001 (tartály)
EU/1/96/015/004 (buborécsomagolás)

Epivir 300 mg filmtabletta

EU/1/96/015/003 (tartály)
EU/1/96/015/005 (buborécsomagolás)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Epivir 150 mg filmtabletta

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. augusztus 8.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. július 28.

Epivir 300 mg filmtabletta

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. november 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. július 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található