

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeffix 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate)

Colorate caramel, filmate, cu formă de capsulă, biconvexe, având dimensiuni aproximative de 11 mm x 5 mm și inscripționate cu "GX CG5" pe o față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zeffix este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice de tip B la adulții cu:

- boală hepatică compensată cu replicare virală activă dovedită, nivele serice de alanin-aminotransferază (ALT) persistente crescute și dovezi histologice de inflamație hepatică activă și/sau fibroză. Inițierea tratamentului cu lamivudină trebuie luată în considerare doar atunci când utilizarea unui medicament antiviral alternativ cu o barieră genetică de rezistență mai mare nu este disponibil sau adecvat (vezi pct. 5.1)
- boală hepatică decompensată în combinație cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la lamivudină (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zeffix trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea hepatitei cronice de tip B.

#### Doze

##### *Adulți*

Doza recomandată de Zeffix este de 100 mg o dată pe zi.

La pacienții cu boală hepatică decompensată, trebuie să fie luată în considerare utilizarea lamivudinei în asocieră cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la lamivudină, pentru a reduce riscul rezistenței și pentru a realiza rapid supresia virală.

##### *Durata tratamentului*

Durata optimă a tratamentului este necunoscută.

- La pacienții cu hepatită cronică de tip B (HCB) cu Ag HBe pozitiv, neînsoțită de ciroză, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6-12 luni după ce obținerea seroconversiei AgHBe (dispariția AgHBe și ADN VHB, cu detectare de AchBe) a fost confirmată, pentru a limita riscul recăderii virusologice, până la seroconversia Ag HBs, sau până la pierderea

eficacității (vezi pct.4.4). După întreruperea tratamentului, valorile serice ale ADN VHB și ALT trebuie monitorizate periodic pentru a detecta orice recădere virusologică tardivă.

- La pacienții cu HCB cu AgHBe negativ (forma mutantă pre-core), neînsoțită de ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia AgHBs sau până când există dovezi ale pierderii eficacității. În cazul tratamentului prelungit, se recomandă evaluări periodice pentru a confirma că terapia selectată este potrivită pentru pacient.
- La pacienții cu boală hepatică decompensată sau ciroză, și la pacienții cu transplant hepatic, nu se recomandă oprirea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Dacă se oprește tratamentul cu lamivudină, pacienții trebuie monitorizați periodic pentru a evidenția apariția hepatitei recurente (vezi pct. 4.4).

#### *Rezistența clinică*

La pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv sau cu AgHBe negativ, dezvoltarea mutației YMDD (tirozină-metionină-aspartat-aspartat) a VHB poate duce la un răspuns terapeutic diminuat la lamivudină, indicat printr-o creștere a nivelelor de ADN VHB și ALT față de cele anterioare din cursul tratamentului. În scopul de a reduce riscul de apariție a rezistenței la pacienții la care s-a administrat lamivudină în monoterapie, trebuie luată în considerare înlocuirea sau adăugarea unui medicament alternativ care nu prezintă rezistență încrucișată la lamivudină, conform ghidurilor terapeutice, dacă ADN-ul VHB seric rămâne detectabil la sau peste 24 de săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Pentru tratamentul pacienților cu infecție HIV asociată cărora li se administrează sau urmează să li se administreze tratament cu lamivudină sau combinația lamivudină-zidovudină, trebuie menținută doza de lamivudină prescrisă pentru infecția cu HIV (care este, de obicei, de 150 mg de 2 ori pe zi în combinație cu alte antiretrovirale).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Concentrațiile serice de lamivudină (ASC) sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, din cauza scăderii clearance-ului renal. Din acest motiv, doza trebuie scăzută la pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/minut. Când sunt necesare doze mai mici de 100 mg, va fi utilizat Zeffix soluție orală (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Tabelul 1: Dozele de Zeffix la pacienții cu clearance renal scăzut.

<b>Clearance creatinină ml/min</b>	<b>Prima doză de Zeffix soluție orală *</b>	<b>Doza de întreținere o dată pe zi</b>
<b>30 până la &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 până la &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 până la &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix soluție orală conține lamivudină 5 mg/ml.

Datele disponibile de la pacienții cu hemodializă intermitentă (pentru mai puțin de sau egal cu 4 ore de dializă de 2-3 ori pe săptămână) indică faptul că, după reducerea dozelor inițiale de lamivudină în scopul ajustării lor în funcție de clearance-ul creatininei pacientului, nu mai sunt necesare alte ajustări de doze pe perioada efectuării dializei.

##### *Insuficiență hepatică*

Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu boală hepatică în stadiul terminal aflați pe lista de așteptare pentru transplant, evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este

influențată semnificativ de disfuncția hepatică. În baza acestor date, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu funcție hepatică afectată, decât dacă aceasta este asociată cu afectarea funcției renale.

#### *Vârstnici*

La vârstnici, înaintarea în vârstă însoțită de declinul funcției renale nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la lamivudină, cu excepția pacienților cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Zeffix la sugari, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Zeffix poate fi luat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Exacerbarea hepatitelor

##### *Exacerbări în timpul tratamentului*

Exacerbările spontane în hepatita cronică de tip B sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșteri tranzitorii ale concentrațiilor serice de ALT. După inițierea terapiei antivirale, concentrațiile serice ALT pot crește la unii pacienți în timp ce nivelul seric ADN VHB scade. La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale concentrației serice ALT, în general, nu au fost însoțite de o creștere a concentrațiilor serice de bilirubină sau de semne ale decompensării hepatice.

În cazul terapiei prelungite, s-a identificat apariția unor subpopulații virale de VHB cu susceptibilitate redusă la lamivudină (mutația YMDD a VHB). La unii pacienți, apariția mutației YMDD a VHB poate duce la exacerbarea hepatitei, decelabilă în principal prin creșterea concentrațiilor serice de ALT și reapariția ADN VHB (vezi pct. 4.2). La pacienții cu mutația YMDD a VHB, trebuie luată în considerare înlocuirea sau adăugarea unui medicament alternativ care nu prezintă rezistență încrucișată la lamivudină, conform ghidurilor terapeutice (vezi pct. 5.1).

##### *Exacerbări după întreruperea tratamentului*

Exacerbarea acută a hepatitei a fost observată la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B și este diagnosticată în principal prin creșterea concentrațiilor serice ale ALT și reapariția ADN VHB. În studiile clinice controlate de fază III, fără urmărire activă a tratamentului, incidența creșterilor ALT post-tratament (mai mare de 3 ori decât valoarea inițială) a fost mai mare la pacienții tratați cu lamivudină (21%), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (8%). Cu toate acestea, procentul de pacienți care au avut creșteri post-tratament asociate cu creșteri ale bilirubinei, a fost mic și similar în ambele grupuri de tratament (vezi tabelul 3 de la pct. 5.1). Pentru pacienții tratați cu lamivudină, majoritatea creșterilor ALT post-tratament, au avut loc între 8 și 12 săptămâni post-tratament. Cele mai multe evenimente au fost autolimitative, însă s-au înregistrat și câteva cazuri letale. În cazul întreruperii administrării Zeffix, pacienții trebuie monitorizați periodic atât clinic, cât și prin evaluarea testelor funcționale hepatice serice (concentrațiile de ALT și de bilirubină), timp de cel puțin patru luni, iar apoi, în funcție de indicațiile clinice.

##### *Exacerbări la pacienți cu ciroză decompensată*

Primitorii unui transplant și pacienții cu ciroză decompensată, prezintă un risc mai mare din cauza replicării virale active. Din cauza funcției hepatice la limită a acestor pacienți, reactivarea hepatitei la

întreruperea administrării lamivudinei sau lipsa de eficacitate în timpul tratamentului poate induce decompensări severe și chiar letale. La acești pacienți trebuie monitorizați parametrii clinici, virali și serologici asociați cu hepatita B, funcția hepatică și renală și răspunsul antiviral din timpul tratamentului (cel puțin lunar) și, dacă tratamentul este întrerupt indiferent de motiv, timp de încă cel puțin 6 luni după tratament. Parametrii de laborator care trebuie monitorizați trebuie să includă (cel puțin) concentrația serică a ALT, bilirubina, albumina, azotul ureic sanguin, creatinina și statusul virusologic: concentrațiile de antigen / anticorpi VHB și ADN VHB seric, dacă este posibil. Pacienții care prezintă semne de insuficiență hepatică în timpul tratamentului sau după tratament trebuie monitorizați mai frecvent, în funcție de caz.

În cazul pacienților la care apar manifestări de hepatită recurentă după tratament nu există suficiente date referitoare la beneficiile reîncepterii tratamentului cu lamivudină.

### Disfuncție mitocondrială

A fost demonstrat, *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleotidici și nucleozidici provoacă afectări mitocondriale în proporții variate. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la copii expuși *in utero* și/sau post-natal analogilor nucleozidici. Principalele reacții adverse semnalate au fost tulburări hematologice (anemie, neutropenie), tulburări metabolice (hiperlipazemie).

Au fost raportate și anumite tulburări neurologice cu debut întârziat (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Aceste tulburări neurologice pot fi tranzitorii sau permanente. Orice copil expus *in utero* la analogi nucleotidici și nucleozidici, trebuie să beneficieze de urmărire clinică și de laborator, și trebuie investigat amănunțit pentru o posibilă disfuncție mitocondrială, în cazul în care prezintă semne și simptome relevante.

### Copii și adolescenți

Lamivudina a fost administrată la copii (cu vârsta de 2 ani și peste doi ani) și adolescenți cu hepatită cronică de tip B compensată. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate, la această populație de pacienți nu este recomandată în prezent administrarea lamivudinei (vezi pct. 5.1).

### Hepatita Delta sau hepatita C

Eficacitatea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic Delta sau hepatitic C nu a fost stabilită. Se recomandă prudență în administrare.

### Terapia imunosupresoare

Există date limitate referitoare la utilizarea lamivudinei la pacienții cu AgHBe negativ (mutanta pre-core) și la cei cu terapie imunosupresoare concomitentă, inclusiv chimioterapie anticanceroasă. Lamivudina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți.

### Monitorizare

Pe durata tratamentului cu Zeffix, pacienții trebuie monitorizați regulat. Concentrațiile serice de ALT și ADN VHB trebuie monitorizate la interval de 3 luni, iar la pacienții AgHBe pozitiv, AgHBe trebuie evaluat la fiecare 6 luni.

### Infecție HIV asociată

La pacienții cu infecție HIV asociată și cărora li se administrează în prezent sau urmează să li se administreze tratament cu lamivudină sau cu asocierea lamivudină-zidovudină, trebuie păstrată doza de lamivudină prescrisă pentru tratamentul infecției HIV (de obicei 150 mg de două ori pe zi, în asociere cu alte antiretrovirale). La pacienții cu infecție HIV asociată, care nu necesită terapie antiretrovirală, există un risc de apariție al mutațiilor HIV în cazul utilizării monoterapiei cu lamivudină pentru tratamentul hepatitei cronice de tip B.

## Transmiterea hepatitei B

Informațiile disponibile referitoare la transmiterea materno-fetală a virusului hepatitic B la femeile gravide cărora li se administrează tratament cu lamivudină sunt limitate. Trebuie respectate procedurile standard recomandate de imunizare împotriva virusului hepatitic B la sugari.

Pacienții trebuie avertizați că nu s-a demonstrat că terapia cu lamivudină ar reduce riscul transmiterii virusului hepatitic B la alte persoane și, prin urmare, trebuie în continuare luate măsurile de protecție corespunzătoare.

## Interacțiuni cu alte medicamente

Zeffix nu trebuie administrat cu niciun alt medicament care conține lamivudină sau emtricitabină (vezi pct. 4.5).

Combinarea lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

## Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai pentru adulți.

Probabilitatea interacțiunilor metabolice este redusă datorită metabolizării limitate și a legării scăzute de proteinele plasmatiche precum și eliminării aproape complete pe cale renală a medicamentului sub formă nemodificată.

Lamivudina este eliminată preponderent prin secreție cationică organică activă. Trebuie luate în considerare interacțiunile cu alte medicamente administrate concomitent, mai ales dacă principala cale de eliminare a acestora o reprezintă secreția renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic, ca de exemplu trimetoprimul. Alte medicamente (de exemplu ranitidina, cimetidina) sunt eliminate doar parțial prin acest mecanism și s-a demonstrat că nu interacționează cu lamivudina.

Este improbabil ca substanțele care sunt eliminate predominant prin intermediul sistemului de transport anionic organic sau prin filtrare glomerulară să prezinte interacțiuni semnificative clinic cu lamivudina.

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg a crescut expunerea la lamivudină cu aproximativ 40%. Lamivudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Cu toate acestea, dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină.

În cazul administrării zidovudinei împreună cu lamivudină s-a observat creșterea modestă (28%) a  $C_{max}$  a zidovudinei, dar expunerea globală (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii lamivudinei (vezi pct. 5.2).

Lamivudina nu prezintă interacțiuni farmacocinetice cu alfa-interferonul în cazul administrării concomitente a celor două medicamente. Nu s-au observat interacțiuni negative semnificative clinic la pacienții care primesc lamivudină concomitent cu medicamente imunosupresoare utilizate în mod obișnuit (de exemplu ciclosporina A). Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii adecvate privind interacțiunile.

## Emtricitabină

Datorită asemănărilor, Zeffix nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi ai citidinei, cum ar fi emtricitabina. Mai mult decât atât, Zeffix nu trebuie administrat cu niciun alt medicament care conține lamivudină (vezi pct. 4.4).

### Clabridină

*In vitro*, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină. De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Sorbitol

Administrarea de sorbitol soluție (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) concomitent cu o singură doză de lamivudină soluție orală de 300 mg (doza zilnică pentru adulți cu HIV) a determinat scăderi dependente de doză de 14%, 32% și 36% ale expunerii la lamivudină ( $ASC_{\infty}$ ) și de 28%, 52% și 55% ale  $C_{max}$  de lamivudină la adulți. Atunci când este posibil, evitați administrarea de lungă durată concomitentă a Zeffix cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de ex. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Atunci când administrarea concomitentă de lungă durată nu poate fi evitată, luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale de HIV.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Studiile cu lamivudină efectuate la animale au demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepure, dar nu și la șobolan (vezi pct. 5.3). La om, s-a demonstrat că apare transferul placentar al lamivudinei.

În datele disponibile în studiile efectuate la om înregistrate în Registrul privind sarcinile expuse la antiretrovirale, raportând peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse în primul trimestru și peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse în al doilea și al treilea trimestru, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale. Mai puțin de 1% dintre aceste femei au fost tratate pentru infecție cu VHB, în timp ce majoritatea au fost tratate pentru infecție cu HIV utilizând doze mai mari și cărora li s-au administrat, concomitent, și alte medicamente. Zeffix poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Pentru pacientele care rămân gravide în cursul tratamentului cu lamivudină, trebuie avută în vedere o posibilă reparație a hepatitei în momentul încetării tratamentului cu lamivudină.

### Alăptarea

Pe baza rezultatelor observate la mai mult de 200 de perechi mamă/copil tratate pentru HIV, concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru HIV sunt foarte mici (mai puțin de 4% din concentrațiile serice materne) și scad progresiv, până la valori nedetectabile când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 de săptămâni. Valoarea totală a lamivudinei ingerată de un copil alăptat este foarte scăzută și, prin urmare, este probabil să conducă la expuneri care să exercite un efect antiviral sub nivelul optim. Hepatita B maternă nu este o contraindicație pentru alăptarea nou-născutului, dacă acesta este tratat în mod adecvat pentru prevenirea hepatitei B la naștere, și nu există nicio dovadă că concentrația scăzută de lamivudină în laptele uman conduce la reacții adverse la copiii alăptați. Prin urmare, la mamele cărora li se administrează lamivudină pentru VHB se poate lua în considerare alăptarea, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie. În cazul în care există transmitere maternă a VHB, în ciuda profilaxiei adecvate, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării, pentru a reduce riscul apariției de mutanți rezistenți la lamivudină, la sugar.

## Fertilitatea

Studiile de reproducere efectuate la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității masculului sau a femeii (vezi pct. 5.3).

## Disfuncție mitocondrială

A fost demonstrat, *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleotidici și nucleozidici provoacă afectări mitocondriale în proporții variate. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la copii expuși *in utero* sau/și post-natal analogilor nucleozidici (vezi pct. 4.4).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu lamivudină au fost raportate stare generală de rău și oboseală. Atunci când se ia în considerare capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale lamivudinei.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Incidența reacțiilor adverse și a anomaliilor de laborator (cu excepția creșterilor ALT și CPK, vezi mai jos) au fost similare la pacienții care au primit placebo și cei cu lamivudină. Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost starea de rău și astenia, infecțiile de tract respirator, disconfortul la nivelul gâtului și amigdalelor, cefaleea, disconfortul și durerea abdominală, greața, vărsăturile și diareea.

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe sisteme și organe și de frecvență. Au fost luate în considerare doar acele reacții adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate posibilă cu lamivudina. Frecvența este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Categoriile de frecvență atribuite reacțiilor adverse se bazează în principal pe experiența din studiile clinice care includ un total de 1171 de pacienți cu hepatită cronică de tip B la care s-a administrat lamivudină de 100 mg.

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte rare	Acidoză lactică
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Angioedem
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Foarte frecvente	Creșteri ale ALT (vezi pct. 4.4).
Exacerbarea hepatitelor, decelabilă în principal prin creșterea concentrațiilor serice de ALT, a fost raportată în timpul tratamentului și după oprirea administrării lamivudinei. Cele mai multe evenimente au fost autolimitante, însă s-au înregistrat foarte rar și cazuri letale (vezi pct.4.4).	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Eritem, prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Creșteri ale CPK
Frecvente	Tulburări musculare, inclusiv mialgii și crampe*.



Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză
--------------------------	--------------

\* În studiile clinice de fază III, frecvența observată în grupul de tratament cu lamivudină nu a fost mai mare decât cea observată în grupul placebo.

### Copii și adolescenți

Având în vedere datele limitate privind administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, nu au fost identificate date noi de siguranță comparativ cu administrarea la adulți.

### Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu infecție HIV, au fost raportate cazuri de pancreatită și neuropatie periferică (sau parestezii). La pacienții cu hepatită cronică de tip B nu s-a observat nici o diferență în ceea ce privește incidența acestor evenimente între lotul de pacienți cu placebo și lotul de pacienți tratați cu lamivudină.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu au fost identificate semne sau simptome specifice după supradozajul acut cu lamivudină, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și în funcție de situație, va fi administrat tratamentul standard de susținere. Cum lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că nu a fost studiat acest lucru.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică – Antivirale de uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF05.

#### Mecanism de acțiune

Lamivudina este un antiviral activ împotriva virusului hepatitic B în toate liniile celulare testate și la animalele infectate experimental.

Lamivudina este metabolizată atât de celulele infectate, cât și de cele neinfectate la derivatul trifosfat (TP) care reprezintă forma activă a medicamentului. Timpul de înjumătățire intracelular al trifosfatului, la nivelul hepatocitului, este de 17-19 ore *in vitro*. Lamivudina – TP reprezintă un substrat pentru ADN polimeraza VHB.

Formarea ulterioară de ADN viral este blocată prin încorporarea de lamivudină - TP în lanț și oprirea consecutivă a acestuia.

Lamivudina - TP nu interferează cu metabolizarea celulară normală a deoxinucleotidelor. Reprezintă de asemenea un inhibitor slab al ADN polimerazei alfa și beta la mamifere. Mai mult, lamivudina - TP are un efect redus asupra conținutului de ADN din celulele de la mamifere.

În studii legate de efectele potențiale ale substanței asupra structurii mitocondriale și conținutului și funcției ADN-ului, lamivudina nu a prezentat efecte toxice importante. Are un potențial foarte scăzut de a reduce conținutul de ADN intramitocondrial, nu este încorporată în mod permanent în ADN-ul mitocondrial și nu acționează ca un inhibitor al ADN polimerazei mitocondriale gama.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Experiența la pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv și boală hepatică compensată*

În studii controlate, un an de tratament cu lamivudină a dus la supresia semnificativă a replicării ADN VHB [34-57% dintre pacienți au prezentat valori sub limita de detecție a testului (testul de hibridizare cu soluția Abbott Genostics, LLOD <1,6 pg/ml)], normalizarea nivelului ALT (40-72% dintre pacienți), inducerea seroconversiei AgHBe (dispariția AgHBe și detectarea AchBe cu dispariția ADN VHB [test convențional], 16-18% dintre pacienți), ameliorarea parametrilor histologici (38-52% dintre pacienți au prezentat o scădere de  $\geq 2$  puncte a Indexului de activitate histologică [IAH] Knodell) și reducerea progresiei fibrozei (la 3-17% dintre pacienți) și a evoluției spre ciroză.

Continuarea tratamentului cu lamivudină o perioadă suplimentară de 2 ani la pacienții la care nu s-a obținut seroconversia AgHBe în studiile controlate cu durata inițială de 1 an a dus la o ameliorare suplimentară în ceea ce privește fibroza în punți. La pacienții cu mutația YMDD a VHB, 41/82 (50%) dintre ei au prezentat ameliorarea inflamației hepatice, și 40/56 (71%) dintre pacienții fără mutația YMDD a VHB au prezentat ameliorare. Ameliorarea în ceea ce privește fibroza în punți s-a înregistrat la 19/30 (63%) dintre pacienții fără mutația YMDD și la 22/44 (50%) dintre pacienții cu această mutație. Cinci procente (3/56) dintre pacienții fără mutația YMDD și 13% (11/82) dintre pacienții cu mutația YMDD au prezentat agravarea inflamației hepatice comparativ cu perioada anterioară tratamentului. Progresia către ciroză a fost observată la 4/68 (6%) dintre pacienții cu mutația YMDD, în vreme ce nici unul dintre pacienții fără această mutație nu a evoluat spre ciroză.

Într-un studiu cu tratament prelungit la pacienți asiatici (NUCB3018) rata de seroconversie AgHBe și rata de normalizare a ALT la finalul perioadei de tratament de 5 ani a fost de 48% (28/58) și, respectiv, 47% (15/32). Seroconversia AgHBe a fost mai mare la pacienții cu concentrații crescute ale ALT; 77% (20/26) dintre pacienții cu valori ale ALT > 2 x LSN înainte de tratament au obținut seroconversia. La finalul celor 5 ani, toți pacienții prezentau nivele nedetectabile de ADN VHB sau mai mici decât cele anterioare tratamentului.

Alte rezultate ale studiului, în funcție de statusul infecției cu mutația YMDD sunt prezentate succint în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea la 5 ani în funcție de statusul infecției cu YMDD (Studiul Asiatic) NUCB3018**

<i>Statusul infecției cu mutația YMDD a VHB</i>	<b>Subiecți, % (nr.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Non-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Seroconversia AgHBe</u></b>		
- Toți pacienții	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALT inițial ≤1 x LSN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALT inițial >2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>ADN VHB nedetectabil</u></b>		
- Inițial <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Săptămâna 260 <sup>4</sup>		
negativ	8 (2/25)	0
pozitiv < inițial	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitiv > inițial	0	0
<b><u>normalizarea ALT</u></b>		
- Inițial		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
peste normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Săptămâna 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
peste normal < inițial	21 (6/28)	0
peste normal > inițial	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Pacienții considerați infectați cu mutația YMDD au fost acei pacienți care au prezentat ≥5% mutația YMDD a VHB la oricare dintre momentele de timp anuale desemnate pe parcursul perioadei de 5 ani. Pacienții considerați a nu fi infectați cu mutația YMDD au fost acei pacienți cu > 95% VHB sălbatic la oricare dintre momentele de timp anuale desemnate pe parcursul perioadei de 5 ani.

2 Limita superioară a normalului

3 Testul hibridizării cu soluția Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

4 Testul Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Au fost de asemenea disponibile date comparative în funcție de statusul infecției cu YMDD și în cazul evaluărilor histologice, dar numai pentru o perioadă de 3 ani. La pacienții cu mutația YMDD a VHB, 18/39 (46%) au prezentat ameliorări în ceea ce privește activitatea necro-inflamatorie, iar 9/39 (23%) au prezentat agravări. La pacienți fără această mutație, 20/27 (74%) au prezentat ameliorare în ceea ce privește activitatea necro-inflamatorie și 2/27 (7%) au prezentat agravare.

După obținerea seroconversiei AgHBe, răspunsul serologic și remisiunea clinică sunt în general durabile după întreruperea administrării lamivudinei. Cu toate acestea, pot apărea recăderi după seroconversie. Într-un studiu de supraveghere pe termen lung a pacienților care au fost inițial seroconverși și au întrerupt administrarea lamivudinei, o recădere întârziată a apărut la 39% dintre subiecți. De aceea, după seroconversia AgHBe, pacienții trebuie să fie monitorizați periodic pentru a determina dacă răspunsul serologic și clinic se menține. La pacienții la care nu se menține un răspuns serologic susținut, trebuie luată în considerare reînceperea tratamentului fie cu lamivudină, fie cu un alt medicament antiviral pentru obținerea din nou a controlului infecției cu VHB.

La pacienții urmăriți timp de până la 16 săptămâni după întreruperea tratamentului la un an, creșterile ALT după tratament au fost mai frecvente la pacienții care au primit lamivudină comparativ cu cei

care au primit placebo. În tabelul 3 este prezentată o analiză comparativă a creșterilor ALT după tratament, între săptămânile 52 și 68 la pacienții care au întrerupt administrarea lamivudinei în săptămâna 52 și la pacienții din aceleași studii care au primit placebo pe întreaga durată a tratamentului. Procentul de pacienți care au prezentat creșteri ale ALT după tratament asociate cu creșteri ale concentrațiilor de bilirubină a fost mic și similar la pacienți care au primit fie lamivudină, fie placebo.

**Tabelul 3: Creșterile ALT după tratament în două studii controlate placebo la adulți**

Valori anormale	Pacienți cu creșterea ALT/ Pacienți cu observații*	
	Lamivudină	Placebo
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT $\geq 3$ x valoarea inițială <sup>†</sup>	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială și valoarea absolută a ALT >500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială; și bilirubina >2 x LSN și $\geq 2$ x valoarea inițială	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\*Fiecare pacient poate apare într-una sau mai multe categorii.

<sup>†</sup>Comparabil cu toxicitate de gradul 3, în conformitate cu criteriile OMS modificate.

LSN = limita superioară a normalului.

#### *Experiența la pacienții cu HCB cu AgHBe negativ*

Datele inițiale indică faptul că eficacitatea lamivudinei la pacienții cu HCB cu AgHBe negativ este similară celei înregistrate la pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv, 71% dintre pacienți prezentând scăderea ADN VHB sub pragul de detecție al testului, la 67% înregistrându-se normalizarea ALT și 38% prezentând ameliorarea IAH după un an de tratament. După întreruperea administrării lamivudinei, la majoritatea pacienților (70%) s-a înregistrat o reluare a replicării virale. Datele sunt disponibile dintr-un studiu de tratament prelungit la pacienți cu AgHBe negativ (NUCAB3017) tratați cu lamivudină. După doi ani de tratament în cadrul acestui studiu, normalizarea ALT și nivelele nedetectabile de ADN VHB s-au înregistrat la 30/69 (43%) și, respectiv 32/68 (47%) dintre pacienți, iar ameliorarea scorului necro-inflamator la 18/49 (37%) dintre pacienți. 14/22 (64%) dintre pacienții fără mutația YMDD a VHB au prezentat ameliorări ale scorului necro-inflamator, iar 1/22 (5%) au prezentat agravări comparativ cu perioada anterioară tratamentului. La pacienții cu această mutație, 4/26 (15%) au prezentat ameliorarea scorului necro-inflamator și 8/26 (31%) au prezentat agravare comparativ cu perioada anterioară tratamentului. Nici unul dintre pacienții din cele două loturi nu a evoluat către ciroză.

#### *Frecvența de apariție a mutației YMDD a VHB și impactul asupra răspunsului la tratament*

Monoterapia cu lamivudină a dus la selecția mutației YMDD a VHB la aproximativ 24% dintre pacienți după un an de tratament, acest procent crescând la 69% după 5 ani de tratament. Apariția mutației YMDD a VHB este asociată cu scăderea răspunsului la tratament la unii pacienți, evidențiată prin creșterea nivelurilor de ADN VHB și ALT comparativ cu nivelurile anterioare din timpul tratamentului, prin progresia simptomelor și semnelor bolii hepatice și/sau agravarea necro-inflamației hepatice. Dat fiind riscul existenței mutației YMDD a VHB, menținerea monoterapiei cu lamivudină nu este indicată la pacienții la care ADN VHB rămâne detectabil la sau peste 24 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu dublu-orb la pacienți cu HCB cu mutația YMDD a VHB, cu boală hepatică compensată (NUC20904), cu răspuns virusologic și biochimic scăzut la lamivudină (n=95), adăugarea de adefovir dipivoxil 10 mg o dată pe zi la tratamentul curent cu lamivudină 100 mg timp de 52 de săptămâni a dus la o scădere mediană a ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copii/ml, comparativ cu o creștere mediană de 0,3 log<sub>10</sub> copii/ml la acei pacienți care au primit monoterapie cu lamivudină. Normalizarea concentrațiilor ALT s-a înregistrat la 31% (14/45) dintre pacienții care au primit terapie asociată, comparativ cu 6% (3/47) dintre cei care au primit doar lamivudină. Supresia virală a fost menținută (studiu de urmărire

NUC20917) cu terapie asociată în timpul celui de-al doilea an de tratament până în săptămâna 104, pacienții prezentând o îmbunătățire continuă a răspunsului virusologic și biochimic.

Într-un studiu retrospectiv care a avut drept scop determinarea factorilor asociați cu descoperirea ADN-ului VHB, la 159 de pacienți din Asia cu AgHBe pozitiv s-a administrat lamivudină și au fost urmăriți pentru o perioadă medie de aproape 30 de luni. Acei pacienți cu nivele ale ADN-ului VHB mai mari de 200 copii/ml după 6 luni (24 săptămâni) de tratament cu lamivudină au avut o șansă de 60% de apariție a mutației YMDD, comparativ cu 8% la acei pacienți cu nivele ale ADN-ului VHB mai mici de 200 copii/ml după 24 de săptămâni de tratament cu lamivudină. Riscul de apariție a mutației YMDD a fost de 63% comparativ cu 13% cu un cut-off de 1000 copii/ml (NUCB3009 și NUCB3018).

#### *Experiența la pacienții cu boală hepatică decompensată*

Studiile controlate placebo au fost considerate nepotrivite la pacienții cu boală hepatică decompensată și nu au fost efectuate. În studiile necontrolate în care lamivudina s-a administrat înainte de transplant și în timpul acestuia a fost pusă în evidență scăderea eficientă a ADN VHB și normalizarea ALT. Continuarea tratamentului cu lamivudină după transplant s-a însoțit de scăderea ratei de reinfectare a grefei cu VHB, un procent superior de dispariție a AgHBs și o supraviețuire la un an de 76-100%.

Așa cum era de așteptat din cauza imunosupresiei concomitente, rata de apariție a mutației YMDD a VHB după 52 de săptămâni de tratament a fost mai mare (36%-64%) la populația cu transplant hepatic comparativ cu pacienții cu HCB imunocompetenți (14%-32%).

Patruzeci de pacienți (cu AgHBe negativ sau cu AgHBe pozitiv), cu boală hepatică decompensată sau cu infecție recurentă cu VHB după transplant hepatic și cu mutația YMDD, au fost înrolați într-un braț marcat deschis al studiului NUC20904. Adăugarea a 10 mg de adefovir dipivoxil o dată pe zi la tratamentul curent cu lamivudină 100 mg timp de 52 de săptămâni a dus la o scădere mediană a ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copii/ml. De asemenea, a fost observată ameliorarea funcției hepatice după un an de tratament. Acest grad de supresie virală a fost menținut (studiu de urmărire NUC20917) cu terapie asociată în timpul celui de-al doilea an de tratament până în săptămâna 104 și majoritatea pacienților au prezentat ameliorări ale markerilor funcției hepatice și au avut un beneficiu continuu din punct de vedere clinic.

#### *Experiența la pacienții cu HCB și fibroză avansată sau ciroză*

Într-un studiu controlat placebo la 651 de pacienți cu hepatită cronică de tip B compensată clinic și cu fibroză sau ciroză confirmate histologic, tratamentul cu lamivudină (cu durată mediană de 32 de luni) a redus semnificativ rata progresiei globale a bolii (34/436, 7,8% în cazul lamivudinei față de 38/215, 17,7% în cazul placebo, p=0,001), fapt evidențiat prin reducerea semnificativă a procentului de pacienți cu creșteri ale scorului Child-Pugh (15/436, 3,4% față de 19/215, 8,8%, p=0,023) sau apariția carcinomului hepato-celular (17/436, 3,9% față de 16/215, 7,4%, p=0,047). Rata de progresie globală a bolii în grupul cu lamivudină a fost mai mare la subiecții cu ADN detectabil pentru mutația YMDD a VHB (23/209, 11%), comparativ cu cei fără mutația YMDD de VHB detectabilă (11/211, 5%). Cu toate acestea, progresia bolii la subiecții cu YMDD în lotul cu lamivudină a fost mai redusă comparativ cu progresia bolii în lotul cu placebo (23/209, 11% față de 38/214, respectiv 18%). Seroconversia AgHBe confirmată s-a înregistrat la 47% (118/252) dintre subiecții tratați cu lamivudină iar 93% (320/345) dintre subiecții care au primit lamivudină au devenit ADN VHB negativi (testul bDNA VERSANT [versiunea 1], LLOD < 0,7 MEq/ml) pe parcursul studiului.

#### *Experiența la copii și adolescenți*

Lamivudina a fost administrată la copii și adolescenți cu HCB compensată într-un studiu controlat placebo, cu 286 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Această populație a fost formată în principal din copii cu hepatită B forma minimă. La copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani s-a utilizat o doză de 3 mg/kg o dată pe zi (până la un maxim de 100 mg zilnic), iar la adolescenți cu vârsta peste 12 ani s-a utilizat o doză de 100 mg zilnic. Această doză trebuie să fie fundamentată în continuare. Diferența în ceea ce privește ratele de seroconversie AgHBe (dispariția AgHBe și ADN VHB și detectarea de AcHBe) între placebo și lamivudină nu a fost semnificativă statistic la această populație (ratele la un an au fost de 13% (12/95) în cazul placebo față de 22% (42/191) în cazul lamivudinei;

p=0,057). Incidența apariției mutației YMDD a VHB a fost similară cu cea observată la adulți, variind între 19% în săptămâna 52 și 45% la pacienții tratați continuu timp de 24 de luni

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Lamivudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea lamivudinei administrată oral la adulți este în mod normal între 80 și 85%. După administrarea pe cale orală, timpul mediu ( $t_{max}$ ) de atingere a concentrațiilor serice maxime ( $C_{max}$ ) este de aproximativ o oră. La nivelele obținute la doze terapeutice, adică administrarea a 100 mg zilnic,  $C_{max}$  este în jur de 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  iar concentrațiile minime au fost de 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Administrarea concomitentă a lamivudinei cu alimente a dus la o alungire a  $t_{max}$  și la o scădere a  $C_{max}$  (cu până la 47%). Cu toate acestea, gradul de absorbție al lamivudinei (în funcție de ASC) nu a fost influențat și, de aceea, lamivudina poate fi administrată cu sau fără alimente.

### Distribuție

În urma studiilor cu administrare intravenoasă, volumul mediu de distribuție este de 1,3 l/kg. Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul de doze terapeutice și se leagă puțin de proteinele plasmatică (de albumină). Date limitate evidențiază faptul că lamivudina pătrunde în sistemul nervos central, ajungând în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină din LCR/ser la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12.

### Metabolizare

Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor metabolice ale lamivudinei cu alte substanțe este redusă, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării scăzute de proteinele plasmatică.

### Eliminare

Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,3 l/oră și kg. Timpul de înjumătățire al eliminării este de 18 până la 19 ore. Majoritatea lamivudinei este excretată în urină prin filtrare glomerulară și secreție activă (sistemul cationic organic de transport). Clearance-ul renal este responsabil de aproximativ 70% din eliminarea lamivudinei.

### Categorii speciale de pacienți

Studiile la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. Este necesară reducerea dozelor la pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica lamivudinei nu este influențată de insuficiența hepatică. Date limitate obținute de la pacienți la care s-a efectuat transplant hepatic, evidențiază faptul că afectarea funcției hepatice nu influențează în mod semnificativ farmacocinetica lamivudinei, cu excepția cazurilor în care este asociată cu disfuncție renală.

La pacienții vârstnici, profilul farmacocinetic al lamivudinei sugerează că procesul normal de îmbătrânire însoțit de declinul funcției renale nu are nici un efect semnificativ clinic asupra expunerii la lamivudină, cu excepția pacienților cu clearance al creatininei <50 ml/min (vezi pct. 4.2).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea lamivudinei în cadrul studiilor de toxicitate la animale cu doze mari nu a fost asociată cu nici un efect toxic major asupra vreunui organ. La nivelurile obținute cu cele mai mari doze, s-au înregistrat efecte minore asupra indicatorilor funcției renale și hepatice, alături de scăderea ocazională a greutății ficatului. Scăderea numărului de hematii și de neutrofile a reprezentat efectul cel mai probabil să aibă importanță clinică. Aceste evenimente au fost întâlnite rareori în studiile clinice.

Lamivudina nu a fost mutagenă în testele bacteriene, dar ca numeroși analogi nucleozidici, a prezentat activitate la un test citogenetic *in vitro* și la testul pe limfomul de șoarece. Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatiche de aproximativ 60-70 ori mai mari decât concentrațiile plasmatiche care sunt anticipate clinic. Deoarece activitatea mutagenă *in vitro* a lamivudinei nu a putut fi confirmată prin teste *in vivo*, s-a concluzionat că lamivudina nu reprezintă un pericol din punct de vedere al genotoxicității pentru pacienții care primesc acest tratament.

Studiile asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene și nu au arătat efecte asupra fertilității la masculi sau femele. Lamivudina, administrată la iepuri femele gestante, determină moartea precoce a embrionului la nivele de expunere comparabile cu cele obținute la om, dar nu și la șobolan, chiar la nivele sistemice de expunere foarte mari.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lamivudină la șobolani și șoareci nu au evidențiat nici un potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 400  
Polisorbat 80  
Oxizi sintetici roșu și galben de fer

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu 28 sau 84 de comprimate filmate în blistere cu folie dublă, laminate cu policlorură de vinil.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/114/001  
EU/1/99/114/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 29 iulie 1999  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeffix 5 mg/ml soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție orală conține 5 mg lamivudină.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză de 20 ml conține:

- zaharoză 4 g
- parahidroxibenzoat de metil (E218) 30 mg
- parahidroxibenzoat de propil (E216) 3,6 mg
- propilenglicol (E1520) 400 mg
- sodiu 58,8 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Limpede, incoloră până la galben pal.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zeffix este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice de tip B la adulți cu:

- boală hepatică compensată cu replicare virală activă dovedită, nivele serice de alanin-aminotransferază (ALT) persistent crescute și dovezi histologice de inflamație hepatică activă și/sau fibroză. Inițierea tratamentului cu lamivudină trebuie luată în considerare doar atunci când utilizarea unui medicament antiviral alternativ cu o barieră genetică de rezistență mai mare nu este disponibil sau adecvat (vezi pct. 5.1)
- boală hepatică decompensată în combinație cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la lamivudină (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zeffix trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea hepatitei cronice de tip B.

#### Doze

##### *Adulți:*

Doza recomandată de Zeffix este de 100 mg o dată pe zi.

La pacienții cu boală hepatică decompensată, trebuie să fie luată în considerare utilizarea lamivudinei în asocieră cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la lamivudină, pentru a reduce riscul rezistenței și pentru a realiza rapid supresia virală.

#### *Durata tratamentului:*

Durata optimă a tratamentului este necunoscută.

- La pacienții cu hepatită cronică de tip B (HCB) cu AgHBe pozitiv, neînsoțită de ciroză, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6-12 luni după ce seroconversia AgHBe (dispariția AgHBe și ADN VHB cu detectare de AcHBe) a fost confirmată, pentru a limita riscul recăderii virusologice, până la seroconversia AgHBs, sau până la pierderea eficacității (vezi pct.4.4). După întreruperea tratamentului, valorile serice ale ADN VHB și ALT trebuie monitorizate periodic pentru a detecta orice recădere virusologică tardivă.
- La pacienții cu HCB cu AgHBe negativ (forma mutantă pre-core), neînsoțită de ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia AgHBs sau până când există dovezi ale pierderii eficacității. În cazul tratamentului prelungit, se recomandă evaluări periodice pentru a confirma că terapia selectată este potrivită pentru pacient.
- La pacienții care prezintă HCB fie cu AgHBe pozitiv, fie cu AgHBe negativ, dezvoltarea mutației YMDD (tirozină-metionina-asparat-aspartat) a VHB poate duce la scăderea răspunsului terapeutic la lamivudină, indicată printr-o creștere a nivelelor de ADN VHB și ALT față de cele anterioare tratamentului. La pacienții cu mutația YMDD a VHB, trebuie avută în vedere trecerea la un medicament alternativ sau adăugarea unui medicament alternativ (vezi pct. 5.1).
- La pacienții cu boală hepatică decompensată sau ciroză, și la pacienții cu transplant hepatic, nu se recomandă oprirea tratamentului. (vezi pct. 5.1).

Dacă se oprește tratamentul cu lamivudină, pacienții trebuie monitorizați periodic pentru a evidenția apariția hepatitei recurente (vezi pct. 4.4).

#### *Rezistența clinică:*

La pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv sau cu AgHBe negativ, dezvoltarea mutației YMDD (tirozină-metionină-aspartat-aspartat) a VHB poate duce la un răspuns terapeutic diminuat la lamivudină, indicat printr-o creștere a nivelelor de ADN VHB și ALT față de cele anterioare din cursul tratamentului. În scopul de a reduce riscul de apariție a rezistenței la pacienții la care s-a administrat lamivudină în monoterapie, trebuie luată în considerare înlocuirea sau adăugarea unui medicament alternativ care nu prezintă rezistență încrucișată la lamivudină, conform ghidurilor terapeutice dacă ADN-ul VHB seric rămâne detectabil la sau peste 24 de săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Pentru tratamentul pacienților cu infecție HIV asociată cărora li se administrează sau urmează să li se administreze tratament cu lamivudină sau combinația lamivudină-zidovudină, trebuie menținută doza de lamivudină prescrisă pentru infecția cu HIV (care este, de obicei, de 150 mg de 2 ori pe zi în combinație cu alte antiretrovirale).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Concentrațiile serice de lamivudină (ASC) sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, din cauza scăderii clearance-ului renal. Din acest motiv, doza trebuie scăzută la pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/minut. Când sunt necesare doze mai mici de 100 mg, va fi utilizat Zeffix soluție orală (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Tabelul 1: Dozele de Zeffix la pacienții cu clearance renal scăzut

Clearance creatinină ml/min	Prima doză de Zeffix soluție orală	Doza de întreținere o dată pe zi
30 până la < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 până la < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 până la < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Datele disponibile de la pacienții cu hemodializă intermitentă (pentru mai puțin de sau egal 4 ore de dializă de 2-3 ori pe săptămână) indică faptul că, după reducerea dozelor inițiale de lamivudină în scopul ajustării lor în funcție de clearance-ul creatininei pacientului, nu mai sunt necesare alte ajustări de doze pe perioada efectuării dializei.

#### *Insuficiență hepatică*

Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu boală hepatică în stadiul terminal aflați pe lista de așteptare pentru transplant, evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată semnificativ de disfuncția hepatică. În baza acestor date, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu funcție hepatică afectată, decât dacă aceasta este asociată cu afectarea funcției renale.

#### *Vârstnici*

La vârstnici, înaintarea în vârstă însoțită de declinul funcției renale nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la lamivudină, cu excepția pacienților cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Zeffix la sugari, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Zeffix poate fi luat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Exacerbarea hepatitelor

##### *Exacerbări în timpul tratamentului*

Exacerbările spontane în hepatita cronică de tip B sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșteri tranzitorii ale concentrațiilor serice de ALT. După inițierea terapiei antivirale, concentrațiile serice ALT pot crește la unii pacienți în timp ce nivelul seric ADN VHB scade. La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale concentrației serice ALT, în general, nu au fost însoțite de o creștere a concentrațiilor serice de bilirubină sau de semne ale decompensării hepatice.

În cazul terapiei prelungite, s-a identificat apariția unor subpopulații virale de VHB cu susceptibilitate redusă la lamivudină (mutația YMDD a VHB). La unii pacienți, apariția mutației YMDD a VHB poate

duce la exacerbarea hepatitei, decelabilă în principal prin creșterea concentrațiilor serice ale ALT și reapariția ADN VHB (vezi pct. 4.2). La pacienții cu mutația YMDD a VHB, trebuie luată în considerare înlocuirea sau adăugarea unui medicament alternativ care nu prezintă rezistență încrucișată la lamivudină, conform ghidurilor terapeutice (vezi pct. 5.1).

#### *Exacerbări după întreruperea tratamentului*

Exacerbarea acută a hepatitei a fost observată la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B și este diagnosticată în principal prin creșterea concentrațiilor serice ale ALT și reapariția ADN VHB. În studiile clinice controlate de fază III, fără urmărire activă a tratamentului, incidența creșterilor ALT post-tratament (mai mare de 3 ori decât valoarea inițială) a fost mai mare la pacienții tratați cu lamivudină (21%), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (8%). Cu toate acestea, procentul de pacienți care au avut creșteri post-tratament asociate cu creșteri ale bilirubinei, a fost mic și similar în ambele grupuri de tratament (vezi tabelul 3 de la pct. 5.1). Pentru pacienții tratați cu lamivudină, majoritatea creșterilor ALT post-tratament, au avut loc între 8 și 12 săptămâni post-tratament. Cele mai multe evenimente au fost autolimitative, însă s-au înregistrat și câteva cazuri letale. În cazul întreruperii administrării Zeffix, pacienții trebuie monitorizați periodic atât clinic, cât și prin evaluarea testelor funcționale hepatice serice (concentrațiile ALT și de bilirubină), timp de cel puțin patru luni, iar apoi, în funcție de indicațiile clinice.

#### *Exacerbări la pacienți cu ciroză decompensată*

Primitorii unui transplant și pacienții cu ciroză decompensată prezintă un risc mai mare din cauza replicării virale active. Din cauza funcției hepatice la limită a acestor pacienți, reactivarea hepatitei la întreruperea administrării lamivudinei sau lipsa de eficacitate în timpul tratamentului poate induce decompensări severe și chiar letale. La acești pacienți trebuie monitorizați parametrii clinici, virali și serologici asociați cu hepatita B, funcția hepatică și renală și răspunsul antiviral din timpul tratamentului (cel puțin lunar) și, dacă tratamentul este întrerupt indiferent de motiv, timp de încă cel puțin 6 luni după tratament. Parametrii de laborator care trebuie monitorizați trebuie să includă (cel puțin) concentrația serică a ALT, bilirubina, albumina, azotul ureic sanguin, creatinina și statusul virusologic: concentrațiile de antigen / anticorpi VHB și ADN VHB seric, dacă este posibil. Pacienții care prezintă semne de insuficiență hepatică în timpul tratamentului sau după tratament trebuie monitorizați mai frecvent în funcție de caz.

În cazul pacienților la care apar manifestări de hepatită recurentă după tratament nu există suficiente date referitoare la beneficiile reînțelegerii tratamentului cu lamivudină.

#### Disfuncție mitocondrială

A fost demonstrat, *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleotidici și nucleozidici provoacă afectări mitocondriale în proporții diferite. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la copii expuși *in utero* și/sau post-natal analogilor nucleozidici. Principalele reacții adverse semnalate au fost tulburări hematologice (anemie, neutropenie), tulburări metabolice (hiperlipazemie).

Au fost raportate și anumite tulburări neurologice cu debut întârziat (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Aceste tulburări neurologice pot fi tranzitorii sau permanente. Orice copil expus *in utero* la analogi nucleotidici și nucleozidici, trebuie să beneficieze de urmărire clinică și de laborator, și trebuie investigat amănunțit pentru o posibilă disfuncție mitocondrială, în cazul în care prezintă semne și simptome relevante.

#### Copii și adolescenți

Lamivudina a fost administrată la copii (cu vârsta peste doi ani) și adolescenți cu hepatită cronică de tip B compensată. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate, la această populație de pacienți nu este recomandată în prezent administrarea lamivudinei (vezi pct. 5.1.).

#### Hepatita Delta și hepatita C

Eficacitatea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic Delta sau hepatitic C nu a fost stabilită. Se recomandă prudență în administrare.

### Terapia imunosupresoare

Există date limitate referitoare la utilizarea lamivudinei la pacienții cu Ag HBe negativ (mutanta pre-core) și la cei cu terapie imunosupresoare concomitentă, inclusiv chimioterapie anticancerasă sunt limitate. Lamivudina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți.

### Monitorizare

Pe durata tratamentului cu Zeffix, pacienții trebuie monitorizați regulat. Concentrațiile serice de ALT și de ADN VHB trebuie monitorizate la interval de 3 luni, și la pacienți cu AgHBe pozitiv trebuie evaluate la fiecare 6 luni.

### Infecție HIV asociată

La pacienții cu infecție HIV asociată și cărora li se administrează în prezent sau urmează să li se administreze tratament cu lamivudină sau cu asocierea lamivudină-zidovudină, trebuie păstrată doza de lamivudină prescrisă pentru tratamentul infecției HIV (de obicei 150 mg de două ori pe zi, în asociere cu alte antiretrovirale). La pacienții cu infecție HIV asociată, care nu necesită terapie antiretrovirală, există un risc de apariție al mutațiilor HIV în cazul utilizării monoterapiei cu lamivudină pentru tratamentul hepatitei cronice de tip B.

### Transmiterea hepatitei B

Informațiile disponibile referitoare la transmiterea materno-fetală a virusului hepatitic B la femeile gravide cărora li se administrează tratament cu lamivudină sunt limitate. Trebuie respectate procedurile standard recomandate de imunizare împotriva virusului hepatitic B la sugari.

Pacienții trebuie avertizați că nu s-a demonstrat că terapia cu lamivudină ar reduce riscul transmiterii virusului hepatitic B la alte persoane și, prin urmare, trebuie în continuare luate măsurile de protecție corespunzătoare.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Zeffix nu trebuie administrat cu niciun alt medicament ce conține lamivudină sau emtricitabină (vezi pct. 4.5).

Combinarea lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Excipienți

#### *Zaharoză*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare ca intoleranța la fructoză, malabsorbția glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pacienții diabetici trebuie avertizați că fiecare doză de soluție orală (100 mg = 20 ml) conține zahăr 4 g.

#### *Parahidroxibenzoat de propil și parahidroxibenzoat de metil*

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil și propil. Acești compuși pot determina apariția reacțiilor alergice (posibil întârziate).

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu 58,8 mg per 20 ml soluție orală, echivalent cu 2,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai pentru adulți.

Probabilitatea interacțiunilor metabolice este redusă datorită metabolizării limitate și a legării scăzute de proteinele plasmatiche precum și eliminării aproape complete pe cale renală a medicamentului sub formă nemodificată.

Lamivudina este eliminată preponderent prin secreție cationică organică activă. Trebuie luate în considerare interacțiunile cu alte medicamente administrate concomitent, mai ales dacă principala cale de eliminare a acestora o reprezintă secreția renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic, ca de exemplu trimetoprimul. Alte medicamente (de exemplu ranitidina, cimetidina) sunt eliminate doar parțial prin acest mecanism și s-a demonstrat că nu interacționează cu lamivudina.

Este improbabil ca substanțele care sunt eliminate predominant prin intermediul sistemului de transport anionic organic sau prin filtrare glomerulară să prezinte interacțiuni semnificative clinic cu lamivudina.

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg a crescut expunerea la lamivudină cu aproximativ 40%. Lamivudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Cu toate acestea, dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină.

În cazul administrării zidovudinei împreună cu lamivudină s-a observat creșterea modestă (28%) a  $C_{max}$  a zidovudinei, dar expunerea globală (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii lamivudinei (vezi pct. 5.2).

Lamivudina nu prezintă interacțiuni farmacocinetice cu alfa-interferonul în cazul administrării concomitente a celor două medicamente. Nu s-au observat interacțiuni negative semnificative clinic la pacienții care primesc lamivudină concomitent cu medicamente imunosupresoare utilizate în mod obișnuit (de exemplu ciclosporina A). Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii adecvate privind interacțiunile.

### Emtricitabină

Datorită asemănărilor, Zeffix nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi ai citidinei, cum ar fi emtricitabina. Mai mult decât atât, Zeffix nu trebuie administrat cu niciun alt medicament care conține lamivudină (vezi pct. 4.4).

### Clabridină

*In vitro*, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină. De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Sorbitol

Administrarea de sorbitol soluție (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) concomitent cu o singură doză de lamivudină soluție orală de 300 mg a determinat scăderi dependente de doză de 14%, 32% și 36% ale expunerii la lamivudină ( $ASC_{\infty}$ ) și de 28%, 52% și 55% ale  $C_{max}$  de lamivudină la adulți. Atunci când este posibil, evitați administrarea de lungă durată concomitentă a Zeffix cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcoolii derivați din monozaharide (de ex. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Atunci când administrarea concomitentă de lungă durată nu poate fi evitată, luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale de HIV.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Studiile cu lamivudină efectuate la animale au demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepure, dar nu și la șobolan (vezi pct. 5.3). La om, s-a demonstrat că apare transferul placentar al lamivudinei.

În datele disponibile în studiile efectuate la om înregistrate în Registrul privind sarcinile expuse la antiretrovirale, raportând peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse în primul trimestru și peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse în al doilea și al treilea trimestru, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale. Mai puțin de 1% dintre aceste femei au fost tratate pentru infecție cu VHB, în timp ce majoritatea au fost tratate pentru infecție cu HIV utilizând doze mai mari și cărora li s-au administrat, concomitent, și alte medicamente. Zeffix poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Pentru pacientele care rămân gravide în cursul tratamentului cu lamivudină, trebuie avută în vedere o posibilă reapariție a hepatitei în momentul încetării tratamentului cu lamivudină.

### Alăptarea

Pe baza rezultatelor observate la mai mult de 200 de perechi mama/copil tratate pentru HIV, concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru HIV sunt foarte mici (mai puțin de 4% din concentrațiile serice materne) și progresiv scade până la niveluri nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 de săptămâni. Valoarea totală a lamivudinei ingerată de un copil alăptat este foarte scăzută și, prin urmare, este probabil să conducă la expuneri care să exercite un efect antiviral sub nivelul optim. Hepatita B maternă nu este o contraindicație pentru alăptarea nou-născutului, dacă acesta este tratat în mod adecvat pentru prevenirea hepatitei B la naștere, și nu există nicio dovadă că concentrația scăzută de lamivudină în laptele uman conduce la reacții adverse la copiii alăptați. Prin urmare, la mamele cărora li se administrează lamivudină pentru VHB se poate lua în considerare alăptarea, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie. În cazul în care există transmitere maternă a VHB, în ciuda profilaxiei adecvate, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării, pentru a reduce riscul apariției de mutații rezistenți la lamivudină, la sugar.

### Fertilitatea

Studiile de reproducere efectuate la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității masculului sau a femeii (vezi pct. 5.3).

### Disfuncție mitocondrială

A fost demonstrat, *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleotidici și nucleozidici provoacă afectări mitocondriale în proporții variate. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la copii expuși *in utero* sau/și post-natal analogilor nucleozidici (vezi pct. 4.4).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu lamivudină au fost raportate stare generală de rău și oboseală. Atunci când se ia în considerare capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale lamivudinei.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Incidența reacțiilor adverse și a anomaliilor de laborator (cu excepția creșterilor ALT și CPK, vezi mai jos) au fost similare la pacienții care au primit placebo și cei cu lamivudină. Cele mai frecvent raportate reacțiilor adverse au fost starea de rău și astenia, infecțiile de tract respirator, disconfortul la nivelul gâtului și amigdalelor, cefaleea, disconfortul și durerea abdominală, greața, vărsăturile și diareea.

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe sisteme și organe și de frecvență. Au fost luate în considerare doar acele reacții adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate posibilă cu lamivudina. Frecvența este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Categoriile de frecvență atribuite reacțiilor adverse se bazează în principal pe experiența din studiile clinice care includ un total de 1171 de pacienți cu hepatită cronică de tip B la care s-a administrat lamivudină de 100 mg.

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte rare	Acidoză lactică
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Angioedem
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Foarte frecvente	Creșteri ale ALT (vezi pct. 4.4).
Exacerbarea hepatitelor, decelabilă în principal prin creșterea concentrațiilor serice de ALT, a fost raportată în timpul tratamentului și după oprirea administrării lamivudinei. Cele mai multe evenimente au fost autolimitante, însă s-au înregistrat foarte rar și cazuri letale (vezi pct.4.4).	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Eritem, prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Creșteri ale CPK
Frecvente	Tulburări musculare, inclusiv mialgii și crampe*
Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză

\* În studiile clinice de fază III, frecvența observată în grupul de tratament cu lamivudină nu a fost mai mare decât cea observată în grupul placebo.

#### Copii și adolescenți

Având în vedere datele limitate privind administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, nu au fost identificate date noi de siguranță comparativ cu administrarea la adulți.

#### Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu infecție HIV au fost raportate cazuri de pancreatită și neuropatie periferică (sau parestezii). La pacienții cu hepatită cronică B nu s-a observat nici o diferență în ceea ce privește incidența acestor evenimente între lotul de pacienți cu placebo și lotul de pacienți tratați cu lamivudină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din



domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu au fost identificate semne sau simptome specifice după supradozajul acut cu lamivudină, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și, în funcție de situație, va fi administrat tratamentul standard de susținere. Cum lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că nu a fost studiat acest lucru.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică – Antivirale de uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF05.

#### Mecanism de acțiune

Lamivudina este un antiviral activ împotriva virusului hepatitic B în toate liniile celulare testate și la animalele infectate experimental.

Lamivudina este metabolizată atât de celulele infectate, cât și de cele neinfectate la derivatul trifosfat (TP) care reprezintă forma activă a medicamentului. Timpul de înjumătățire intracelular al trifosfatului la nivelul hepatocitului este de 17-19 ore *in vitro*. Lamivudina - TP reprezintă un substrat pentru ADN polimeraza VHB.

Formarea ulterioară de ADN viral este blocată prin încorporarea de lamivudină - TP în lanț și oprirea consecutivă a acestuia.

Lamivudina - TP nu interferă cu metabolizarea celulară normală a deoxinucleotidelor. Reprezintă de asemenea un inhibitor slab al ADN polimerazei alfa și beta la mamifere. Mai mult, lamivudina - TP are un efect redus asupra conținutului de ADN din celulele de la mamifere.

În studii legate de efectele potențiale ale substanței asupra structurii mitocondriale și conținutului și funcției ADN-ului, lamivudina nu a prezentat efecte toxice importante. Are un potențial foarte scăzut de a reduce conținutul de ADN intramitocondrial, nu este încorporată în mod permanent în ADN-ul mitocondrial și nu acționează ca un inhibitor al ADN polimerazei mitocondriale gama.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Experiența la pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv și boală hepatică compensată*

În studii controlate, un an de tratament cu lamivudină a dus la supresia semnificativă a replicării ADN VHB [34-57% dintre pacienți au prezentat valori sub limita de detecție a testului (testul de hibridizare cu soluția Abbott Genostics, LLOD <1,6 pg/ml)], normalizarea nivelului ALT (40-72% dintre pacienți), inducerea seroconversiei AgHBe (dispariția AgHBe și detectarea AchBe cu dispariția ADN VHB [test convențional], 16-18% dintre pacienți), ameliorarea parametrilor histologici (38-52% dintre pacienți au prezentat o scădere de  $\geq 2$  puncte a Indexului de activitate histologică [IAH] Knodell) și reducerea progresiei fibrozei (la 3-17% dintre pacienți) și a evoluției spre ciroză.

Continuarea tratamentului cu lamivudină o perioadă suplimentară de 2 ani la pacienții la care nu s-a obținut seroconversia AgHBe în studiile controlate cu durata inițială de 1 an a dus la o ameliorare suplimentară în ceea ce privește fibroza în punți. 41/82 (50%) dintre pacienții cu mutația YMDD a VHB au prezentat ameliorarea inflamației hepatice, iar 40/56 (71%) dintre pacienții fără mutația

YMDD a VHB au prezentat ameliorare. Ameliorarea în ceea ce privește fibroza în punți s-a înregistrat la 19/30 (63%) dintre pacienții fără mutația YMDD și la 22/44 (50%) dintre pacienții cu această mutație. Cinci procente (3/56) dintre pacienții fără mutația YMDD și 13% (11/82) dintre pacienții cu mutația YMDD au prezentat agravarea inflamației hepatice comparativ cu perioada anterioară tratamentului. Progresia către ciroză a fost observată la 4/68 (6%) dintre pacienții cu mutația YMDD, în vreme ce nici unul dintre pacienții fără această mutație nu a evoluat spre ciroză.

Într-un studiu cu tratament prelungit la pacienți asiatici (NUCB3018) rata de seroconversie AgHBe și rata de normalizare a ALT la finalul perioadei de tratament de 5 ani a fost de 48% (28/58) și, respectiv, 47% (15/32). Seroconversia AgHBe a fost mai mare la pacienții cu concentrații crescute ale ALT; la 77% (20/26) dintre pacienții cu valori ale ALT >2 x LSN înainte de tratament s-a obținut seroconversia. La finalul celor 5 ani, toți pacienții prezentau nivele de ADN VHB nedetectabile sau mai mici decât cele anterioare tratamentului.

Alte rezultate ale studiului, în funcție de statusul infecției cu mutația YMDD sunt prezentate succint în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Rezultatele în ceea ce privește eficacitatea la 5 ani, în funcție de statusul infecției cu YMDD (Studiul Asiatic) NUCB3018**

<i>Statusul infecției cu mutația YMDD a VHB</i>	<b>Subiecți, % (nr.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Non-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Seroconversia AgHBe</u></b>		
- Toți pacienții	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALT inițial ≤1 x LSN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALT inițial > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>ADN VHB nedetectabil</u></b>		
- Inițial <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Săptămâna 260 <sup>4</sup>		
negativ	8 (2/25)	0
pozitiv < inițial	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitiv > inițial	0	0
<b><u>normalizarea ALT</u></b>		
- Inițial		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
peste normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Săptămâna 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
peste normal < inițial	21 (6/28)	0
peste normal > inițial	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Pacienții considerați infectați cu mutația YMDD au fost acei pacienți care au prezentat ≥5% mutația YMDD a VHB la oricare dintre momentele de timp anuale desemnate pe parcursul perioadei de 5 ani. Pacienții considerați a nu fi infectați cu mutația YMDD au fost acei pacienți cu > 95% VHB sălbatic la oricare dintre momentele de timp anuale desemnate pe parcursul perioadei de 5 ani.

2 Limita superioară a normalului

3 Testul hibridizării cu soluția Abbott Genostics (LLOD <1,6 pg/ml)

4 Testul Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Au fost de asemenea disponibile date comparative în funcție de statusul infecției cu YMDD și în cazul evaluărilor histologice, dar numai pentru o perioadă de 3 ani. La pacienții cu mutația YMDD a VHB, 18/39 (46%) au prezentat ameliorări în ceea ce privește activitatea necro-inflamatorie, iar 9/39 (23%) au prezentat agravări. La pacienți fără această mutație, 20/27 (74%) au prezentat ameliorare în ceea ce privește activitatea necro-inflamatorie și 2/27 (7%) au prezentat agravare.

După obținerea seroconversiei Ag HBe, răspunsul serologic și remisiunea clinică sunt în general durabile după întreruperea administrării lamivudinei. Cu toate acestea, pot apărea recăderi după seroconversie. Într-un studiu de supraveghere pe termen lung a pacienților care au fost inițial seroconverși și au întrerupt administrarea lamivudinei, o recădere întârziată a apărut la 39% dintre subiecți. De aceea, după seroconversia Ag HBe, pacienții trebuie să fie monitorizați periodic pentru a determina dacă răspunsul serologic și clinic se menține. La pacienții la care nu se menține un răspuns serologic susținut, trebuie luată în considerare reînceperea tratamentului fie cu lamivudină, fie cu un alt medicament antiviral pentru obținerea din nou a controlului infecției cu VHB.

La pacienții urmăriți timp de până la 16 săptămâni după întreruperea tratamentului de un an, creșterile ALT după tratament au fost mai frecvente la pacienții care au primit lamivudină comparativ cu cei care au primit placebo. În tabelul 3 este prezentată o analiză comparativă a creșterilor ALT după tratament, între săptămânile 52 și 68 la pacienții care au întrerupt administrarea lamivudinei în săptămâna 52 și la pacienții din aceleași studii care au primit placebo pe întreaga durată a tratamentului. Procentul de pacienți care au prezentat creșteri ale ALT după tratament asociate cu creșteri ale concentrațiilor de bilirubină a fost mic și similar la pacienții care au primit fie lamivudină, fie placebo.

**Tabelul 3: Creșterile ALT după tratament în două studii controlate placebo la adulți**

Valori anormale	Pacienți cu creșterea ALT / Pacienți cu observații*	
	Lamivudină	Placebo
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT $\geq 3$ x valoarea inițială †	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială și valoarea absolută a ALT >500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT $\geq 2$ x valoarea inițială; și bilirubina >2 x LSN și $\geq 2$ x valoarea inițială	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\*Fiecare pacient poate apare într-una sau mai multe categorii.

†Comparabil cu toxicitate de gradul 3, în conformitate cu criteriile OMS modificate.

LSN = Limita superioară a normalului.

#### *Experiența la pacienții cu HCB cu AgHBe negativ*

Datele inițiale indică faptul că eficacitatea lamivudinei la pacienții cu HCB cu Ag HBe negativ este similară celei înregistrate la pacienții cu HCB cu Ag HBe pozitiv, 71% dintre pacienți prezentând scăderea ADN VHB sub pragul de detecție al testului, la 67% înregistrându-se normalizarea ALT și 38% prezentând ameliorarea IAH după un an de tratament. După întreruperea administrării lamivudinei, la majoritatea pacienților (70%) s-a înregistrat o reluare a replicării virale. Datele sunt disponibile dintr-un studiu de tratament prelungit la pacienți cu AgHBe negativ (NUCAB3017) tratați cu lamivudină. După doi ani de tratament în cadrul acestui studiu, normalizarea ALT și nivelele nedetectabile de ADN VHB s-au înregistrat la 30/69 (43%) și, respectiv 32/68 (47%) dintre pacienți, iar ameliorarea scorului necro - inflamator la 18/49 (37%) dintre pacienți. 14/22 (64%) dintre pacienții fără mutația YMDD a VHB au prezentat ameliorări ale scorului necro-inflamator, iar 1/22 (5%) au prezentat agravări comparativ cu perioada anterioară tratamentului. La pacienții cu această mutație, 4/26 (15%) au prezentat ameliorarea scorului necro-inflamator și 8/26 (31%) au prezentat agravare comparativ cu perioada anterioară tratamentului. Nici unul dintre pacienții din cele două loturi nu a evoluat către ciroză.

#### *Frecvența de apariție a mutației YMDD a VHB și impactul asupra răspunsului la tratament*

Monoterapia cu lamivudină a dus la selecția mutației YMDD a VHB la aproximativ 24% dintre pacienți după un an de tratament, acest procent crescând la 69% după 5 ani de tratament. Apariția mutației YMDD a VHB este asociată cu scăderea răspunsului la tratament la unii pacienți, evidențiată prin creșterea nivelurilor de ADN VHB și ALT comparativ cu nivelurile anterioare din timpul tratamentului, prin progresia simptomelor și semnelor bolii hepatice și / sau agravarea necro-inflamației hepatice. Dat fiind riscul mutației YMDD a VHB, menținerea monoterapiei cu lamivudină nu este indicată la pacienții la care ADN VHB rămâne detectabil la sau peste 24 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu dublu-orb la pacienți cu HCB cu mutația YMDD a VHB, cu boală hepatică compensată (NUC20904), cu răspuns virusologic și biochimic scăzut la lamivudină (n=95), adăugarea de adefovir dipivoxil 10 mg o dată pe zi la tratamentul curent cu lamivudină 100 mg timp de 52 de săptămâni a dus la o scădere mediană a ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copii/ml, comparativ cu o creștere mediană de 0,3 log<sub>10</sub> copii/ml la acei pacienți care au primit monoterapie cu lamivudină. Normalizarea concentrațiilor ALT s-a înregistrat la 31% (14/45) dintre pacienții care au primit terapie asociată, comparativ cu 6% (3/47) dintre cei care au primit doar lamivudină. Supresia virală a fost menținută (studiu de urmărire NUC20917) cu terapie asociată în timpul celui de-al doilea an de tratament până în săptămâna 104, pacienții prezentând o îmbunătățire continuă a răspunsului virusologic și biochimic.

Într-un studiu retrospectiv care a avut drept scop determinarea factorilor asociați cu descoperirea ADN-ului VHB, la 159 de pacienți din Asia cu AgHBe pozitiv s-a administrat lamivudină și au fost urmăriți pentru o perioadă medie de aproape 30 de luni. Acei pacienți cu nivele ale ADN-ului VHB mai mari de 200 copii/ml după 6 luni (24 săptămâni) de tratament cu lamivudină au avut o șansă de 60% de apariție a mutației YMDD, comparativ cu 8% la acei pacienți cu nivele ale ADN-ului VHB mai mici de 200 copii/ml după 24 de săptămâni de tratament cu lamivudină. Riscul de apariție a mutației YMDD a fost de 63% comparativ cu 13% cu un cut-off de 1000 copii/ml (NUCB3009 și NUCB3018).

#### *Experiența la pacienții cu boală hepatică decompensată*

Studiile controlate placebo au fost considerate nepotrivite la pacienții cu boală hepatică decompensată și nu au fost efectuate. În studiile necontrolate în care lamivudina s-a administrat înainte de transplant și în timpul acestuia a fost pusă în evidență scăderea eficientă a ADN VHB și normalizarea ALT. Continuarea tratamentului cu lamivudină după transplant s-a însoțit de scăderea ratei de reinfectare a grefei cu VHB, un procent superior de dispariție a AgHBs și o supraviețuire la un an de 76-100%.

Așa cum era de așteptat din cauza imunosupresiei concomitente, rata de apariție a mutației YMDD a VHB după 52 de săptămâni de tratament a fost mai mare (36%-64%) la populația cu transplant hepatic comparativ cu pacienții cu HCB imunocompetenți (14%-32%).

Patruzeci de pacienți (cu AgHBe negativ sau cu AgHBe pozitiv), cu boală hepatică decompensată sau cu infecție recurentă cu VHB după transplant hepatic și cu mutația YMDD, au fost înrolați într-un braț marcat deschis al studiului NUC20904. Adăugarea a 10 mg de adefovir dipivoxil o dată pe zi la tratamentul curent cu lamivudină 100 mg timp de 52 de săptămâni a dus la o scădere mediană a ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copii/ml. De asemenea, a fost observată ameliorarea funcției hepatice după un an de tratament. Acest grad de supresie virală a fost menținut (studiu de urmărire NUC20917) cu terapie asociată în timpul celui de-al doilea an de tratament până în săptămâna 104 și majoritatea pacienților au prezentat ameliorări ale markerilor funcției hepatice și au avut un beneficiu continuu din punct de vedere clinic.

#### *Experiența la pacienții cu HCB și fibroză avansată sau ciroză*

Într-un studiu controlat placebo la 651 de pacienți cu hepatită cronică de tip B compensată clinic și cu fibroză sau ciroză confirmate histologic, tratamentul cu lamivudină (cu durată mediană de 32 de luni) a redus semnificativ rata progresiei globale a bolii (34/436, 7,8% în cazul lamivudinei față de 38/215, 17,7% în cazul placebo, p=0,001), fapt evidențiat prin reducerea semnificativă a procentului de pacienți cu creșteri ale scorului Child-Pugh (15/436, 3,4% față de 19/215, 8,8%, p=0,023) sau apariția carcinomului hepato - celular (17/436, 3,9% față de 16/215, 7,4%, p=0,047). Rata de progresie globală

a bolii în grupul cu lamivudină a fost mai mare la subiecții cu ADN detectabil de mutație YMDD a VHB (23/209, 11%), comparativ cu cei fără mutația YMDD de VHB detectabilă (11/211, 5%). Cu toate acestea, progresia bolii la subiecții cu YMDD în lotul cu lamivudină a fost mai redusă comparativ cu progresia bolii în lotul cu placebo (23/209, 11% față de, 38/214, respectiv 18%). Seroconversia AgHBe confirmată s-a înregistrat la 47% (118/252) dintre subiecții tratați cu lamivudină iar 93% (320/345) dintre subiecții care au primit lamivudină au devenit ADN VHB negativi (testul bDNA VERSANT [versiunea 1], LLOD < 0,7 MEq/ml) pe parcursul studiului.

#### *Experiența la copii și adolescenți*

Lamivudina a fost administrată la copii și adolescenți cu HCB compensată într-un studiu controlat placebo cu 286 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Această populație a fost formată în principal din copii cu hepatită B forma minimă. La copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani s-a utilizat o doză de 3 mg/kg o dată pe zi (până la un maxim de 100 mg zilnic), iar la adolescenți cu vârsta peste 12 ani s-a utilizat o doză de 100 mg zilnic. Această doză trebuie să fie fundamentată în continuare. Diferența în ceea ce privește ratele de seroconversie AgHBe (dispariția AgHBe și ADN VHB și detectarea AchBe) între placebo și lamivudină nu a fost semnificativă statistic la această populație (ratele la un an au fost de 13% (12/95) în cazul placebo față de 22% (42/191) în cazul lamivudinei;  $p=0,057$ ). Incidența apariției mutației YMDD a VHB a fost similară cu cea observată la adulți, variind între 19% în săptămâna 52 și 45% la pacienții tratați continuu timp de 24 de luni.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Lamivudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal între 80 și 85%. După administrarea pe cale orală, timpul mediu ( $t_{max}$ ) de atingere a concentrațiilor serice maxime ( $C_{max}$ ) este de aproximativ o oră. La nivelele obținute la doze terapeutice, adică administrarea a 100 mg zilnic,  $C_{max}$  este în jur de 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , iar concentrațiile minime au fost de 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

Administrarea concomitentă a lamivudinei cu alimente a dus la o alungire a  $t_{max}$  și la o scădere a  $C_{max}$  (cu până la 47%). Cu toate acestea, gradul de absorbție al lamivudinei (în funcție de ASC) nu a fost influențat și, de aceea, lamivudina poate fi administrată cu sau fără alimente.

### Distribuție

În urma studiilor cu administrare intravenoasă, volumul mediu de distribuție este de 1,3 l/kg. Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul dintre dozele folosite în terapie și se leagă puțin de proteinele plasmatică (de albumină). Date limitate evidențiază faptul că lamivudina pătrunde în sistemul nervos central, ajungând în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină din LCR/ser la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12.

### Metabolizare

Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor metabolice ale lamivudinei cu alte substanțe este redusă, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării scăzute de proteinele plasmatică.

### Eliminare

Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,3 l/oră și kg. Timpul de înjumătățire al eliminării este de 18 până la 19 ore. Majoritatea lamivudinei este excretată în urină prin filtrare glomerulară și secreție activă (sistemul cationic organic de transport). Clearance-ul renal este responsabil de aproximativ 70% din eliminarea lamivudinei.

### Categorii speciale de pacienți

Studiile la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. Este necesară reducerea dozelor la pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica lamivudinei nu este influențată de insuficiența hepatică. Date limitate obținute de la pacienți la care s-a efectuat transplant hepatic, evidențiază faptul că afectarea funcției hepatice nu influențează în mod semnificativ farmacocinetica lamivudinei, cu excepția cazurilor în care este asociată cu disfuncție renală.

La pacienții vârstnici, profilul farmacocinetic al lamivudinei sugerează că procesul normal de îmbătrânire însoțit de declinul funcției renale nu are nici un efect semnificativ clinic asupra expunerii la lamivudină, cu excepția pacienților cu clearance al creatininei <50 ml/min (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Administrarea lamivudinei în cadrul studiilor de toxicitate la animale cu doze mari nu a fost asociată cu nici un efect toxic major asupra vreunui organ. La nivelurile obținute cu cele mai mari doze, s-au înregistrat efecte minore asupra indicatorilor funcției renale și hepatice, alături de scăderea ocazională a greutateii ficatului. Scăderea numărului de hematii și de neutrofile a reprezentat efectul cel mai probabil să aibă importanță clinică. Aceste evenimente au fost întâlnite rareori în studiile clinice.

Lamivudina nu a fost mutagenă în testele bacteriene, dar ca numeroși analogi nucleozidici, a prezentat activitate la un test citogenetic *in vitro* și la testul pe limfomul de șoarece. Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatiche de aproximativ 60-70 ori mai mari decât concentrațiile plasmatiche care sunt de așteptat în clinică. Deoarece activitatea mutagenă *in vitro* a lamivudinei nu a putut fi confirmată prin teste *in vivo*, s-a concluzionat că lamivudina nu reprezintă un pericol din punct de vedere al genotoxicității pentru pacienții care primesc acest tratament.

Studiile asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene și nu au arătat efecte asupra fertilității la masculi sau femele. Lamivudina, administrată la iepuroaice gestante, determină moartea precoce a embrionului la nivele de expunere comparabile cu cele obținute la om, dar nu și la șobolan, chiar la nivele sistemice de expunere foarte mari.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lamivudină la șobolani și șoareci nu a evidențiat nici un potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Zaharoză (20% masă / volum)  
Parahidroxibenzoat de metil (E218)  
Parahidroxibenzoat de propil (E216)  
Acid citric (anhidru)  
Propilenglicol (E1520)  
Citrat de sodiu  
Aromă artificială de căpșuni  
Aromă artificială de banane  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere: o lună.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie conținând 240 ml soluție orală de lamivudină într-un flacon opac, alb, din polietilenă cu densitate mare (PEĪD), cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă. Cutia conține de asemenea, un adaptor pentru aplicator, din polietilenă, și un aplicator pentru administrare orală, de 10 ml, compusă dintr-un cilindru de polietilenă (cu gradații în ml) și un piston de polietilenă.

Pentru acuratețea măsurării dozelor prescrise de soluție orală este furnizat un aplicator pentru administrare orală.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/114/003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 29 iulie 1999

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimat filmat:

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

Soluție orală:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată în articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU COMPRIMATE: cutie cu 28 de comprimate, cutie cu 84 de comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zeffix 100 mg comprimate filmate  
lamivudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg lamivudină

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/114/001 28 comprimate filmate  
EU/1/99/114/002 84 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zeffix 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

cutie cu 28 comprimate, cutie cu 84 comprimate

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zeffix 100 mg comprimate  
lamivudină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU FLACON SOLUȚIE ORALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zeffix 5 mg/ml soluție orală  
lamivudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un ml soluție orală conține 5 mg lamivudină.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și:  
zahăr (zaharoză), sodiu, propilenglicol (E1520), conservanți: parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Fiecare flacon conține 240 ml de soluție orală.  
Cutia conține un aplicator oral.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la o lună după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/114/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

zeffix 5 mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI DE SOLUȚIE ORALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zeffix 5 mg/ml soluție orală  
lamivudină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un ml de soluție orală conține 5 mg lamivudină.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și:  
zahăr (zaharoză), sodiu, propilenglicol (E1520), conservanți: parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Fiecare flacon conține 240 ml de soluție orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la o lună după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/114/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMATII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zeffix 100 mg comprimate filmate lamivudină

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Zeffix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeffix
3. Cum să luați Zeffix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zeffix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Zeffix și pentru ce se utilizează**

Substanța activă din Zeffix este lamivudina.

#### **Zeffix este folosit în tratamentul de lungă durată al hepatitei B (cronice) la adulți.**

Zeffix este un medicament antiviral, ce suprimă virusul hepatitic B și face parte dintr-o grupă de medicamente numite *inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT)*.

Virusul hepatitic B este un virus care infectează ficatul, provocând infecție de lungă durată (cronică) care poate duce la afectare hepatică. Zeffix poate fi utilizat pentru pacienți cu ficatul afectat, dar funcțional la parametri normali (boală hepatică compensată), cât și în asocieră cu alte medicamente pentru pacienți cu ficatul afectat, cu funcționare anormală (boală hepatică decompensată).

Tratamentul cu Zeffix poate scădea cantitatea de virus hepatitic B din organism. Acest lucru ar trebui să conducă la o reducere a afectării hepatice și la o ameliorare a funcției ficatului. Nu toți pacienții răspund la tratamentul cu Zeffix în același mod. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului dumneavoastră în mod regulat prin intermediul analizelor de sânge.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeffix**

##### **Nu luați Zeffix:**

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).
- ➔ **Verificați cu medicul dumneavoastră** dacă considerați că aceasta se aplică în cazul dumneavoastră.

##### **Atenționări și precauții**

Unii pacienți tratați cu Zeffix sau cu medicamente similare au un risc mai mare de producere a reacțiilor adverse grave. Trebuie să fiți conștienți de riscurile suplimentare:

- dacă ați mai avut alte tipuri de **afectare hepatică**, cum ar fi hepatita C
- dacă sunteți **supraponderal** (în special dacă sunteți femeie).

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți într-una din aceste situații.** Este posibil să aveți nevoie de examinări suplimentare, inclusiv analize de sânge, pe parcursul administrării medicamentului. Pentru mai multe informații privind riscurile, **vezi pct. 4.**

**Nu întrerupeți administrarea Zeffix** fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece există un risc ca hepatita să se agraveze. Când opriți administrarea Zeffix, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cel puțin patru luni pentru a se asigura că nu au apărut nici un fel de probleme. Acest lucru presupune și recoltarea de probe sanguine, pentru a descoperi eventuale creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, care pot indica afectare hepatică. Vezi pct. 3 pentru mai multe informații despre cum să luați Zeffix.

### **Protejarea altor persoane**

Infecția cu virus hepatitic B se răspândește prin contact sexual cu o persoană infectată sau prin transfer de sânge infectat (de exemplu prin folosirea în comun a acelor pentru injecție). Zeffix nu împiedică răspândirea virusului hepatitic B la alte persoane. Pentru a-i proteja pe ceilalți împotriva infecției cu virusul hepatitic B:

- **Folosiți prezervativul** atunci când faceți sex oral sau cu penetrație.
- **Nu riscați atunci când faceți un transfer de sânge** – de exemplu, nu folosiți ace nesterile.

### **Zeffix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante sau alte medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți să utilizați un medicament nou în timp ce luați Zeffix.

### **Aceste medicamente nu trebuie utilizate împreună cu Zeffix:**

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr (cum sunt xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
  - alte medicamente care conțin lamivudină, utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV** (numit uneori și virusul SIDA)
  - emtricitabină utilizată pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau cu **virusul hepatitic B**
  - cladribină, utilizată pentru a trata leucemia cu celule păroase
- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți tratat cu oricare dintre acestea.

### **Sarcina**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

- ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile administrării Zeffix în timpul sarcinii.

Nu întrerupeți tratamentul cu Zeffix fără avizul medicului dumneavoastră.

### **Alăptarea**

Zeffix poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau dacă vă gândiți să alăptați:

- ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte să luați Zeffix.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zeffix vă poate face să vă simțiți obosit, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

- ➔ Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

### **Zeffix conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Zeffix**

**Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.** Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Păstrați legătura cu medicul dumneavoastră**

Zeffix ajută la controlul infecției cu virus hepatitic B. Va trebui să-l luați în fiecare zi pentru a vă putea controla infecția și pentru a împiedica agravarea bolii.

➔ **Păstrați legătura cu medicul dumneavoastră și nu întrerupeți administrarea Zeffix** fără avizul medicului dumneavoastră.

#### **Cât de mult trebuie să luați**

**Doza uzuală de Zeffix este de un comprimat (100 mg de lamivudină) o dată pe zi.**

În cazul în care aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. Pentru persoanele care necesită o doză mai mică decât cea obișnuită sau pentru cele care nu pot înghiți comprimate, este disponibilă o soluție cu administrare pe cale orală de Zeffix.

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Dacă deja luați alt medicament care conține lamivudină pentru infecția cu HIV, medicul va continua să vă trateze cu o doză mai mare (de obicei 150 mg de două ori pe zi), deoarece doza de lamivudină din Zeffix (100 mg) nu este suficientă pentru tratarea infecției cu HIV. Dacă intenționați să vă schimbați tratamentul pentru HIV, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Comprimatul trebuie să fie înghițit întreg, cu puțină apă. Zeffix poate fi luat cu sau fără alimente.

#### **Dacă luați mai mult Zeffix decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai mult Zeffix decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dumneavoastră sau prezentați-vă la cel mai apropiat departament de urgență al unui spital, pentru recomandări suplimentare. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Zeffix.

#### **Dacă uitați să luați Zeffix**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă, pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zeffix**

Nu întrerupeți administrarea Zeffix fără recomandarea medicului dumneavoastră. Există riscul ca hepatita dumneavoastră să se agraveze (*vezi pct. 2*). După ce încetați să luați Zeffix, medicul dumneavoastră vă va monitoriza timp de cel puțin patru luni pentru a verifica dacă aveți orice probleme. Aceasta va însemna că vi se vor lua probe de sânge pentru a verifica dacă enzimele ficatului au valori crescute, ceea ce ar putea indica afecțiuni ale ficatului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate frecvent în cadrul studiilor clinice de către pacienții care au luat Zeffix au fost oboseala, infecțiile căilor respiratorii, disconfortul la nivelul gâtului, durerea de cap, disconfortul și durerea de stomac, greața, vărsăturile și diareea, creșterea enzimelor hepatice și a enzimelor produse în mușchi (*vezi mai jos*).

#### **Reacții alergice**

Acestate apar rar (pot afecta până la 1 din 1000 persoane). Semnele includ:

- umflarea pleoapelor, feței sau a buzelor
- dificultate la înghițit sau respirat

➔ Dacă prezentați aceste simptome, **contactați imediat medicul. Oprți administrarea de Zeffix.**

## Reacții adverse presupuse a fi provocate de către Zeffix

**O reacție adversă foarte frecventă** (aceasta poate afecta **mai mult de 1 din 10** persoane) care poate apărea în cadrul analizelor de sânge este:

- o creștere a nivelului unor enzime hepatice (*transaminaze*), care poate fi un semn al inflamării sau al afectării hepatice.

**Reacții adverse frecvente** (acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane) sunt:

- crampe și dureri musculare
- erupție cutanată sau “urticarie” oriunde pe corp.

**O reacție adversă frecventă** care poate apărea la analizele de sânge este:

- creșterea nivelului unei enzime produsă în mușchi (*creatininfosfochinaza*) care poate indica afectare tisulară.

**O reacție adversă foarte rară** (aceasta poate afecta **până la 1 din 10000** persoane) este:

- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge).

### Alte reacții adverse

Alte reacții adverse au fost raportate la un număr foarte mic de oameni, dar frecvența lor rămâne necunoscută:

- slăbiciuni musculare
- o agravare severă a afecțiunii hepatice după oprirea administrării de Zeffix sau în timpul tratamentului dacă virusul hepatitic B devine rezistent la Zeffix. Acest lucru poate fi letal la unele persoane.

O reacție adversă care poate fi evidențiată în analizele de sânge este:

- O scădere a numărului de celule implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*).

### Dacă observați apariția oricărei reacții adverse

➔ **Discutați cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră.** Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Zeffix

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați medicamentele pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Zeffix

Substanța activă este lamivudina. Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 100 mg.

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan, macrogol 400, polisorbata 80, oxid sintetic roșu și galben de fer.

### Cum arată Zeffix și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Zeffix sunt furnizate în cutii sigilate cu folie, conținând 28 sau 84 de comprimate. Comprimatele sunt de culoare caramel, cu formă de capsulă, biconvexe și inscripționate cu "GX CG5" pe una din fețe.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile în țara dumneavoastră.

#### Fabricantul

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

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

#### Česká republika

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

#### Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### Danmark

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

#### Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

#### Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### Nederland

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**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**

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
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)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zeffix 5 mg/ml soluție orală lamivudină

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Zeffix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeffix
3. Cum să luați Zeffix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zeffix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Zeffix și pentru ce se utilizează**

Substanța activă din Zeffix este lamivudina.

#### **Zeffix este folosit în tratamentul de lungă durată al hepatitei B (cronice) la adulți.**

Zeffix este un medicament antiviral, ce suprimă virusul hepatitic B și face parte dintr-o grupă de medicamente numite *inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT)*.

Virusul hepatitic B este un virus care infectează ficatul, provocând infecție de lungă durată (cronică) care poate duce la afectare hepatică. Zeffix poate fi utilizat pentru pacienți cu ficatul afectat, dar funcțional la parametri normali (boală hepatică compensată) cât și în asocieri cu alte medicamente pentru pacienți cu ficatul afectat, cu funcționare anormală (boală hepatică decompensată).

Tratamentul cu Zeffix poate scădea cantitatea de virus hepatitic B din organism. Acest lucru ar trebui să conducă la o reducere a afectării hepatice și la o ameliorare a funcției ficatului. Nu toți pacienții răspund la tratamentul cu Zeffix în același mod. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului dumneavoastră în mod regulat prin intermediul analizelor de sânge.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeffix**

##### **Nu luați Zeffix:**

- dacă sunteți **alergic** la lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).
- ➔ **Verificați cu medicul dumneavoastră** dacă considerați că aceasta se aplică în cazul dumneavoastră.

##### **Atenționări și precauții**

Unii pacienți tratați cu Zeffix sau cu medicamente similare au un risc mai mare de producere a reacțiilor adverse grave. Trebuie să fiți conștienți de riscurile suplimentare:

- dacă ați mai avut alte tipuri de **afectare hepatică**, cum ar fi hepatita C
- dacă sunteți **supraponderal** (în special dacă sunteți femeie).

- ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți într-una din aceste situații.** Este posibil să aveți nevoie de examinări suplimentare, inclusiv analize de sânge, pe parcursul administrării medicamentului. Pentru mai multe informații privind riscurile, **vezi pct. 4.**

**Nu întrerupeți administrarea Zeffix** fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece există un risc ca hepatita dumneavoastră să se agraveze. Când opriți administrarea Zeffix, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cel puțin patru luni pentru a se asigura că nu au apărut nici un fel de probleme. Acest lucru presupune și recoltarea de probe de sânge, pentru a descoperi eventuale creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, care pot indica afectare hepatică. Vezi pct. 3 pentru mai multe informații despre cum să luați Zeffix.

### **Protejarea altor persoane**

Infecția cu virus hepatitic B se răspândește prin contact sexual cu o persoană infectată, sau prin transfer de sânge infectat (de exemplu, prin folosirea în comun a acelor pentru injecție). Zeffix nu împiedică răspândirea virusului hepatitic B la alte persoane. Pentru a-i proteja pe ceilalți împotriva infecției cu virusul hepatitic B:

- **Folosiți prezervativul** atunci când faceți sex oral sau cu penetrație.
- **Nu riscați atunci când faceți un transfer de sânge** – de exemplu, nu folosiți ace nesterile.

### **Zeffix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante sau alte medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți să utilizați un medicament nou în timp ce luați Zeffix.

### **Aceste medicamente nu trebuie utilizate împreună cu Zeffix:**

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr (cum sunt xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
- alte medicamente care conțin lamivudină, utilizate pentru tratarea **infecției cu HIV** (numit uneori și virusul SIDA)
- emtricitabină, utilizată pentru tratarea **infecției cu HIV** și cu **virusul hepatitic B**
- cladribina, utilizată pentru a trata leucemia cu celule păroase

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți tratat cu oricare dintre acestea.

### **Sarcina**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile administrării Zeffix în timpul sarcinii.

Nu întrerupeți tratamentul cu Zeffix fără avizul medicului dumneavoastră.

### **Alăptarea**

Zeffix poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau dacă vă gândiți să alăptați:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte să luați Zeffix.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zeffix vă poate face să vă simțiți obosit, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

➔ Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

### **Zeffix conține zahăr, conservanți, propilenglicol și sodiu**

Dacă sunteți diabetic, vă rugăm să rețineți că fiecare doză de Zeffix (100 mg = 20 ml) conține 4 g de zaharoză.

Zeffix conține zaharoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de zaharuri, contactați-l înainte de a lua Zeffix. Zaharoza poate fi dăunătoare pentru dinți.

Zeffix conține conservanți (*parahidroxibenzoați*) care pot determina reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține propilenglicol 400 mg în fiecare 20 ml soluție orală.

Acest medicament conține sodiu 58,8 mg (principalul component al sării de gătit/masă) în fiecare 20 ml soluție orală. Aceasta reprezintă echivalentul a 2,9% din cantitatea zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult

### **3. Cum să luați Zeffix**

**Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.** Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Păstrați legătura cu medicul dumneavoastră**

Zeffix ajută la controlul infecției cu virus hepatitic B. Va trebui să-l luați în fiecare zi pentru a vă putea controla infecția și pentru a împiedica agravarea bolii.

➔ **Păstrați legătura cu medicul dumneavoastră și nu întrerupeți administrarea Zeffix fără avizul medicului dumneavoastră.**

#### **Cât de mult trebuie să luați**

**Doza uzuală de Zeffix este de 20 ml (100 mg lamivudină) o dată pe zi.**

În cazul în care aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică.

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Dacă deja luați alt medicament care conține lamivudină pentru infecția cu HIV, medicul va continua să vă trateze cu o doză mai mare (de obicei 150 mg de două ori pe zi), deoarece doza de lamivudină din Zeffix (100 mg) nu este suficientă pentru tratarea infecției cu HIV. Dacă intenționați să vă schimbați tratamentul pentru HIV, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Zeffix poate fi luat cu sau fără alimente.

**Pentru modul de măsurare și de administrare al dozei de medicament, vă rugăm să urmăriți schema și instrucțiunile prezentate după punctul 6 al acestui prospect.**

#### **Dacă luați mai mult Zeffix decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai mult Zeffix decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dumneavoastră sau prezentați-vă la cel mai apropiat departament de urgență al unui spital, pentru recomandări suplimentare. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Zeffix.

#### **Dacă uitați să luați Zeffix**

Dacă uitați să vă luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă, pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Zeffix**

Nu întrerupeți administrarea Zeffix fără recomandarea medicului dumneavoastră. Există riscul ca hepatita dumneavoastră să se agraveze (*vezi pct. 2*). După ce încetați să luați Zeffix, medicul dumneavoastră vă va monitoriza timp de cel puțin patru luni pentru a verifica dacă aveți orice probleme. Aceasta va însemna că vi se vor lua probe de sânge pentru a verifica dacă enzimele ficatului au valori crescute, ceea ce ar putea indica afecțiuni ale ficatului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate frecvent în cadrul studiilor clinice către pacienții care au luat Zeffix au fost oboseala, infecțiile căilor respiratorii, disconfortul la nivelul gâtului, durerea de cap, disconfortul și durerea de stomac, greața, vărsăturile și diareea, creșterea enzimelor hepatice și a enzimelor produse în mușchi (*vezi mai jos*).

##### Reacții alergice

Acestea apar rar (pot afecta până la 1 din 1000 persoane). Semnele includ:

- umflarea pleoapelor, feței sau a buzelor
- dificultate la înghițit sau respirat

➔ Dacă prezentați aceste simptome, **contactați imediat medicul. Opreți administrarea de Zeffix.**

##### Reacții adverse presupuse a fi provocate de către Zeffix

**O reacție adversă foarte frecventă** (aceasta poate afecta **mai mult de 1 din 10** persoane) care poate apărea în cadrul analizelor de sânge este:

- o creștere a nivelului unor enzime hepatice (*transaminaze*), care poate fi un semn al inflamării sau al afectării hepatice.

**Reacții adverse frecvente** (acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane) sunt:

- crampe și dureri musculare
- erupție cutanată sau “urticarie” oriunde pe corp.

**O reacție adversă frecventă** care poate fi evidențiată în analizele de sânge este:

- creșterea nivelului unei enzime produsă în mușchi (*creatininfosfochinaza*) care poate indica afectare tisulară

**O reacție adversă foarte rară** (aceasta poate afecta **până la 1 din 10000** persoane) este:

- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge).

##### Alte reacții adverse

Alte reacții adverse au fost raportate la un număr foarte mic de oameni, dar frecvența lor rămâne necunoscută:

- slăbiciune musculară
- o agravare severă a afecțiunii hepatice după oprirea administrării de Zeffix sau în timpul tratamentului dacă virusul hepatitic B devine rezistent la Zeffix. Acest lucru poate fi letal la unele persoane.

O reacție adversă care poate fi evidențiată în analizele de sânge este:

- o scădere a numărului de celule implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*).

##### Dacă observați apariția oricărei reacții adverse

➔ **Discutați cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră.** Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

##### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează zeffix

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se arunca la o lună după prima deschidere.

Nu aruncați medicamentele pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Zeffix

Substanța activă este lamivudina. Fiecare ml de soluție orală conține lamivudină 5 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, parahidroxibenzoat de metil (E218), parahidroxibenzoat de propil (E216), acid citric, propilenglicol (E1520), citrat de sodiu, aromă artificială de căpșuni, aromă artificială de banane, apă purificată.

### Cum arată Zeffix și conținutul ambalajului

Soluția orală de Zeffix este furnizată în cutie, cu un flacon alb de polietilenă, cu capac cu sistem de închidere securizat pentru copii. Soluția este limpede, incoloră până la galben pal, cu aromă de căpșuni/banane. Flaconul conține 240 ml soluție de lamivudină (5 mg/ml). Cutia conține un aplicator gradat în ml, pentru administrare orală, și un adaptor pentru aplicator care trebuie atașat flaconului înainte de utilizare.

#### Fabricantul

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irlanda

#### Deținătorul autorizației de punere pe pi

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija****Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**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**

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
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)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

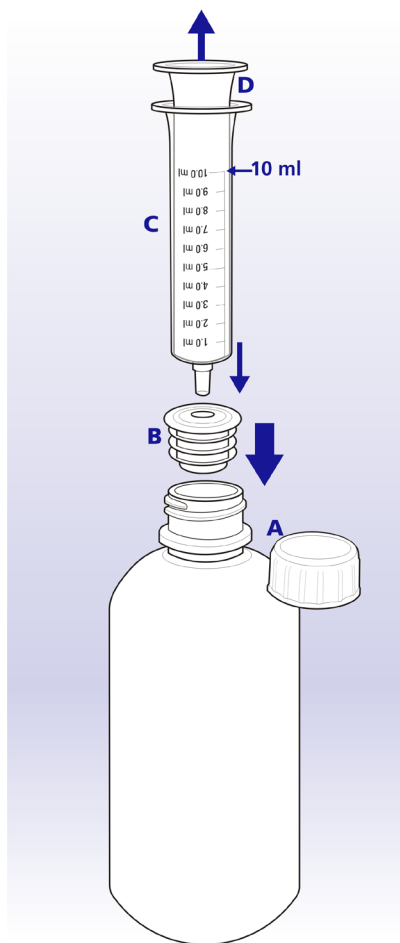
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>



## Cum se măsoară doza și cum se administrează medicamentul



Pentru a putea măsura cu exactitate doza, folosiți aplicatorul pentru administrare orală furnizat în pachet (vezi de asemenea, punctul 3).

Când este plin, aplicatorul conține **10 ml de soluție**.

1. **Îndepărtați învelișul de plastic** de pe aplicator/adaptor.
2. **Îndepărtați adaptorul** din aplicator.
3. **Îndepărtați capacul cu protecție pentru copii (A)** și puneți-l la loc sigur.
4. Țineți bine sticla. **Apăsăți adaptorul (B) cu fermitate pe gâtul sticlei, până la capăt.**
5. **Introduceți aplicatorul (C)** cu fermitate în adaptor.
6. Întoarceți sticla cu capul în jos.
7. **Trageți de pistonul aplicatorului (D)** până când aplicatorul conține prima parte din doza dumneavoastră integrală.
8. Rotiți sticla în poziția inițială. **Scoateți aplicatorul din adaptor.**
9. **Introduceți aplicatorul în gură**, așezând vârful aplicatorului către peretele obrazului. **Împingeți ușor pistonul**, pentru a avea timp să înghițiți. **Nu împingeți prea rapid** și nu administrați lichidul în jet puternic către partea posterioară a gâtului, există riscul să vă înecați.
10. **Repețiți pașii 5-9** în același mod până când v-ați administrat întreaga doză. De exemplu, dacă doza dumneavoastră este de 20 ml, va trebui să vă administrați 2 aplicatoare pline cu medicament.
11. **Scoateți aplicatorul din sticlă și spălați-l bine** cu apă curată. Lăsați-l la uscat.
12. **Închideți bine sticla** cu ajutorul capacului.

Aruncați soluția orală la o lună de la prima deschidere.