

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeffix pilloli ta' 100 mg miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Lewn it-tofi (*butterscotch*), miksija b'rita, forma ta' kapsula, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, daqs bejn wieħed u ieħor 11mm x 5mm u mnaqqxa bi "GX CG5" fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zeffix hu indikat għall-kura tal-epatite B kronika f'adulti li għandhom:

- mard ikkumpensat tal-fwied b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli elevati b'persistenza ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva tal-fwied u/jew fibroži. Bidu ta' kura b'lamivudine għandu jiġi kkunsidrat biss meta l-użu ta' sustanza antivirali alternattiva b'ostaklu ġenetiku oġġla għar-reżistenza ma tkunx disponibbli jew xierqa (ara sezzjoni 5.1).
- mard mhux ikkumpensat tal-fwied flimkien ma' sustanza oħra mingħajr *cross-resistance* għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Zeffix trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epatite B kronika.

#### Pożoloġija

##### *Adulti*

Id-doża rrakkomandata ta' Zeffix hi ta' 100mg darba kuljum.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux ikkumpensat, lamivudine għandu dejjem jiġi wżat flimkien ma' sustanza oħra, li m'għandhiex *cross-resistance* għal lamivudine, biex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza u biex tinkiseb soppressjoni virali mgħaġġla.

##### *Kemm iddum il-kura*

Mhux magħruf l-aħjar tul ta' żmien tal-kura.

- F'pazjenti bl-epatite B kronika (CHB) mingħajr ċirrozi, pożittiva għall-HbeAg, it-trattament għandu jingħata għallinqas għal 6 xhur sa 12-il xahar wara li tiġi kkonfermata s-serokonverżjoni ta' l-HbeAg (telf ta' HbeAg u HBV DNA bi skoperta ta' HbeAB), biex jitnaqqas ir-riskju li l-pazjent jirkadi viroloġikament, jew *sas*-serokonverżjoni tal-HbsAg, jew sa meta l-kura ma tibqax effettiva (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati regolarment wara li jitwaqqaf it-trattament biex wiehed jinduna jekk il-pazjent jirkadi viroloġikament wara li jkun għadda ż-żmien.
- F'pazjenti b'CHB negattiva għall-HbeAg (mutant *pre-core*) mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għallinqas *sas*-serokonverżjoni tal-HBs jew sa meta jkun hemm evidenza li m'għadux aktar effettiv. Meta l-pazjent ikun qed jiehu kura fit-tul, għandu jiġi assessjat mill-ġdid regolarment biex ikun hemm ċertezza li t-trattament magħzul għandu jtkompla u li dan jibqa' ta' fejda għall-pazjent.
- F'pazjenti b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew ċirrozi u f'dawk li kellhom trapjant tal-fwied, il-waqfien tal-kura mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Jekk lamivudine jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati perjodikament għal xi evidenza ta' epatite rikorrenti. (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reżistenza klinika*

F'pazjenti b'CHB pożittiva għal HBeAg jew negattiva għal HBeAg, l-iżvilupp tal-mutant YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) tal-HBV jista' jirriżulta f'rispons terapewtiku mnaqqas għal lamivudine, indikat minn żieda f'HBV DNA u fl-ALT mil-livelli ta' waqt il-kura ta' qabel. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza f'pazjenti li qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija, jekk HBV DNA fis-serum jibqa' jidher fi żmien 24 ġimgħa ta' kura jew wara, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr reżistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

Għall-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qed jirċievu jew qed jippjanaw li jirċievu kura b'lamivudine jew bit-tahlita lamivudine-zidovudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha titkompla.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum (AUC) jiżiedu f'pazjenti bi kliewi indeboliti b'mod moderat jew severament minhabba t-tneħħija mnaqqsa mill-kliewi. Id-dożaġġ għandu għalhekk jitnaqqas f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/minuta. Meta doži ta' inqas minn 100 mg ikunu meħtieġa għandha tintuża t-tahlita likwida orali Zeffix (ara Tabella 1 hawn taħt).

Tabella 1: Dożaġġ ta' Zeffix f'pazjenti bit-tneħħija mnaqqsa mill-kliewi.

<b>Tneħħija ta' kreatinina ml/min</b>	<b>L-ewwel doża ta' tahlita likwida Zeffix li tittiehed mill-halq *</b>	<b>Doża ta' manteniment darba kuljum</b>
<b>30 to &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 to &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)

<b>5 to &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Soluzzjoni li tittiehed mill-halq Zeffix li jkun fiha 5 mg/ml lamivudine.

It-tagħrif disponibbli dwar pazjenti għaddejjin minn proċess intermittenti ta' dijaliżi tad-demem (ta' inqas minn, jew ugwali għal 4 sigħat dijaliżi 2-3 darbiet kull ġimgħa), jindikaw li wara t-tnaqqis inizjali tad-dożagġ ta' lamivudine biex jagħmel tajjeb għat-tneħħija tal-kreatinina mill-pazjent, ma jkunx hemm aktar hteieġa għal aġġustamenti tad-dożagġ waqt li jkun għaddej il-proċess ta' dijaliżi.

#### *Indeboliment fil-fwied*

Tagħrif miksub minn pazjenti b'indeboliment epatiku, inklużi dawk fl-aħħar fażi tal-mard fil-fwied li qed jistennaw trapjant, juri li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhix affettwata b'mod sinifikanti b'anormalita' ta' funzjoni epatika. Fuq bażi ta' dan it-tagħrif m'hemmx il-hteieġa ta' aġġustament f'pazjenti bil-mard tal-fwied fin-nuqqas ta' indeboliment tal-kliewi.

#### *Anzjani*

F'pazjenti anzjani, minkejja li normalment ix-xjuħija ġġib tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, m'hemmx effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' lamivudine, hlief f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' <50 ml/min.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zeffix fit-trabi, tfal u adoloxxenti b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli attwalment hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.4 u 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tingħata.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

##### Użu orali

Zeffix jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Attakk qawwi tal-epatite

##### *Attakki qawwija waqt il-kura*

Attakki qawwija spontanji f'kazijiet ta' epatite B kronika huma relattivament komuni u huma kkaratterizzati minn żjiddiet temporanji f'ALT fis-serum. Wara l-bidu ta' terapija antivirali, f'xi pazjenti, ALT fis-serum jista' jżjiddet waqt li l-livelli ta' HBV DNA jonqsu. F'pazjenti b'mard ikkumpensat tal-fwied, dawn iż-żjiddiet ta' ALT fis-serum ġeneralment ma kienux akkumpanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubin fis-serum jew sinjali ta' dekkompensazzjoni tal-fwied.

Subpopolazzjonijiet ta' HBV virali b'suxxettibilità mnaqqsa għal lamivudine (mutant YMDD tal-HBV) ġew identifikati wara terapija fit-tul. F'xi pazjenti, l-iżvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV

jista' jwassal biex titharrax l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'żieda tas-serum ALT u jitfaċċa mill-ġdid HBV DNA (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr rezistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

#### *Attakki qawwija wara li titwaqqaf il-kura*

Attakk qawwi ta' epatite kien osservat f'pazjenti li waqqfu t-terapija ta' epatite B, u normalment huwa osservat għax ALT jogħla fis-serum u titfaċċa mill-ġdid l-HBV-DNA. Fil-provi kkontrollati ta' Fażi III bl-ebda kura attiva ta' wara, l-incidenta ta' żieda f'ALT wara l-kura (aktar minn 3 darbiet il-linja bażi) kienet oghla f'pazjenti kkurati b'lamivudine (21%) meta mqabbla ma' dawk li ngħataw placebo (8%). Madankollu, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom elevazzjonijiet wara l-kura assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina kien baxx u simili fiż-żewġ gruppi ta' kura. Ara Tabella 3 f'sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni dwar il-frekwenza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura. Għal pazjenti kkurati b'lamivudine, il-maġġoranza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura sehħew bejn 8 u 12-il ġimgha wara l-kura. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ma rkadewx, madankollu kienu osservati xi fatalitajiet. Jekk Zeffix jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament kemm klinikament u kemm permezz ta' testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied (livelli ta' ALT u bilirubin), għal erba' xhur mill-inqas, imbagħad kif klinikament indikat.

#### *Attakki qawwija f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata*

Dawk li kellhom trapjanti u pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata huma friskju ikbar ta' replikazzjoni virali attiva. Billi f'dawn il-pazjenti il-funzjoni tal-fwied hija għajjiena, il-hruġ mill-ġdid ta' l-epatite mat-twaqqif ta' lamivudine jew in-nuqqas ta' effettività waqt il-kura jistgħu iwasslu għal *decompensation* qawwija jekk mhux fatali. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-parametri kliniċi, viroloġiċi u seroloġiċi assoċjati ma' l-epatite B, għall-funzjoni tal-fwied u tal-kliwi, u għar-reazzjoni antivirali waqt it-ttrattament (għallinqas ta' kull xahar) u jekk it-ttrattament jitwaqqaf għal xi raġuni, għallinqas għal 6 xhur wara t-ttrattament. Il-parametri tal-laboratorju li għandhom jiġu mmonitorjati għandhom jinkludu (mill-inqas) is-serum ALT, bilirubin, albumin, nitroġenu ta' l-urea fid-dem, kreatinina, u status viroloġiku: konċentrazzjonijiet ta' antiġenu/anti-korp ta' l-HBV u ta' serum HBV DNA meta possibbli. Pazjenti li juru sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied waqt jew wara t-ttrattament għandhom jiġu mmonitorjati aktar spiss kif xieraq.

Għal pazjenti li wara l-kura jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemm dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' kura mill-ġdid b'lamivudine.

#### Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali li tvarja, kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti għall-analogi nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid. L-effetti avversi l-aktar komuni li kienu rrapportati jinkludu mard fid-dem (anemija, newtopenja) u mard metaboliku (iperlajpeżimja). Ġew irrappurtati xi disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (ebbusija tal-muskoli, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Dawn id-disturbi newroloġiċi jistgħu jkun tal-mument jew permanenti. Kull tarbija li ġiet espota *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi għandha tibqa' tiġi ssorveljata klinikament u b'testijiet fil-laboratorju u għandha tkun investigata sew għal possibiltà ta' disfunzjoni tal-mitokondrija jekk jidhru xi sinjali jew sintomi rilevanti.

### Pazjenti pedjatriċi

Lamivudine ingħata lil tfal (ta' sentejn u aktar) u adolexxenti b'epatite B kronika kkumpensata. Madankollu, minhabba nuqqas ta' tagħrif, il-lamivudine mhux irrakkomandat għal pazjenti ta' dawn l-etajiet (ara sezzjoni 5.5).

### Epatite delta jew epatite Ċ

L-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti ko-infettati bl-epatite Delta jew epatite C ma gietx stabbilita u għalhekk għandha tingħata attenzjoni.

### Kuri immunosoppressivi

Tagħrif dwar l-użu ta' lamivudine f'pazjenti b'HbeAg negattiv (mutant *pre-core*) u f'dawk li qed jingħataw fl-istess hin xi korsijiet ta' immunosoppressivi, inkluża l-kemjoterapija għall-kanċer huwa limitat. Lamivudine għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

### Monitoraġġ

Waqf li qed jirċievu l-kura b'Zeffix, pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment. Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati kull tliet xhur u f'pazjenti pozzittivi għal HbeAg, dan għandu jiġi stmat kull sitt xhur.

### Ko-infezzjoni bl-HIV

Għal-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qegħdin jiġu ttrattati jew qed jippjanaw kura bil-lamivudine jew it-taħlita lamivudine/zidovudine, id-doża ta' lamivudine preskritta għall-infezzjoni ta' l-HIV għandha tibqa' kif inhi (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' anti-retrovirali oħra). Għal pazjenti ko-infettati bl-HIV mingħajr il-bżonn ta' terapija anti-retrovirali, hemm riskju ta' tibdil ta' l-HIV meta jintuża lamivudine waħdu għall-kura ta' l-epatite B kronika.

### Tehid tal-virus ta' l-epatite B

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar kif jittiehed il-virus ta' l-epatite B mill-fetu ta' l-omm fil-każ ta' nisa tqal li jkunu qed jieħdu lamivudine. Il-proċeduri normali rakkomandati dwar l-immunita' mill-virus ta' l-epatite B għat-tfal żgħar għandhom jiġu osservati.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li ma hemm ebda prova li t-terapija b'lamivudine tnaqqas ir-riskju li l-virus ta' l-epatite B jiġi jgħaddi lill-oħrajn u għalhekk, għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

Zeffix m'għandux jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew prodotti mediċinali li fihom emtricitabine (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti ta' lamivudine ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### Eċċipjenti

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Il-probabbiltà ta' effetti ħżiena metabolici hi baxxa minhabba metabolizmu limitat u t-tagħqid ta' proteini tal-plażma u t-tneħħija kważi totali mill-kliewi ta' sustanzi li ma nbidlux.

Lamivudine huwa fil-biċċa l-kbira eliminat bit-tnixxija katjonika organika attiva. Wieħed għandu jkoll il-possibiltà li ma jkunx jaqbel ma' prodotti mediċinali oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess hin, partikolarment meta r-rotta ewlenija ta' minn fejn jitneħħew hi t-tnixxija attiva tal-kliewi minn go s-sistema ta' trasport katjonika organika eż. *trimethoprim*. Prodotti mediċinali oħra (eż. ranitidine, cimetidine) jitneħħew parzjalment b'dan il-mekkaniżmu u ġie muri li jaqblu ma' lamivudine.

Is-sustanzi li deħru li jitneħħew jew mill-passaġġ anjoniku organiku attiv, jew b'filtrazzjoni glomerulari x'aktarx li mhux se jkollhom interazzjonijiet klinici sinifikanti ma' lamivudine. L-amministrazzjoni ta' *trimethoprim/sulphamethoxazole* 160 mg/800 mg żiedet l-*esponiment* ta' lamivudine kważi b'40%. Il-lamivudine ma' kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' *trimethoprim* jew ta' *sulphamethoxazole*. Madankollu, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment tal-kliewi, ma jkunx hemm bżonn li jinbidel id-dożaġġ ta' lamivudine.

Żieda diskreta ta'  $C_{max}$  (28%) ġiet osservata għal *zidovudine* meta jittieħed ma' lamivudine, biss l-*esponiment* ġenerali (AUC) ma tiddlitx sostanzjalment. *Zidovudine* ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine (ara sezzjoni 5.2).

Lamivudine m'għandu l-ebda effett farmakokinetiku ħażin ma' *alpha-interferon* meta dawn iż-żewġ prodotti mediċinali jittieħdu flimkien. Ma ġewx osservati xi interazzjonijiet klinici sostanzjalment ħżiena f'pazjenti li kienu qed jieħdu lamivudine flimkien ma' prodotti mediċinali immunosuppressanti li jintużaw ħafna (eż. *cyclosporin A*). Madankollu, studji formali fuq interazzjoniet għadhom ma sarux.

##### Emtricitabine

Minhabba similaritajiet, *Zeffix* m'għandux jingħata flimkien ma' analogi oħra ta' cytidine, bħal emtricitabine. Barra minn hekk, *Zeffix* m'għandux jittieħed ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine (ara sezzjoni 4.4).

##### Cladribine

*In vitro* lamivudine jinibixxi l-fosforizzazzjoni intraċellulari ta' cladribine u b'hekk iwassal għal riskju potenzjali ta' telf tal-effikaċja ta' cladribine fil-każ li jittieħdu flimkien fl-ambjent kliniku. Xi sejbiet klinici ukoll jappoġġaw il-possibiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine. Għalhekk, l-użu ta' lamivudine flimkien ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

##### Sorbitol

It-teħid tas-soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) ma' doża waħda ta' 300 mg (doża ta' kuljum għall-HIV fl-Adulti) ta' soluzzjoni orali ta' lamivudine rriżulta fi tnaqqis dipendenti fuq id-doża ta' 14 %, 32 %, u 36 % fl-esponiment ta' lamivudine ( $AUC_{\infty}$ ) u ta' 28 %, 52 %, u 55 % fis-Cmax ta' lamivudine fl-adulti. Fejn possibbli, evita l-għoti kroniku ta' Zeffix fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkohol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali (*viral load*) tal-HBV meta t-teħid kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Studji fl-animali b'lamivudine wrew żieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fil-fniek iżda mhux fil-firien (ara sezzjoni 5.3). Intwera li fil-bnedmin iseħħ trasferiment ta' lamivudine mill-plaċenta.

Dejta disponibbli fil-bniedem mir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali li tirrapporta aktar minn 1000 riżultat mill-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat mit-tieni u t-tielet trimestru ta' esponiment fin-nisa tqal ma tindikax effett ta' malformazzjoni u effett fil-fetu/fit-tarbija tat-twelid. Inqas minn 1 % ta' dawn in-nisa ġew ikkurati għall-HBV, waqt li l-maġġoranza ġiet ikkurata għall-HIV f' dozi oghla u b' medikazzjonijiet konkomitanti oħra. Jekk ikun meħtieġ klinikament, Zeffix jista' jintuza waqt tqala.

F'dawk il-pazjenti li qed jingħataw kura b'lamivudine u sussegwentement joħorġu tqal, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità li terġa' titfaċċa l-epatite kif iwaqqfu l-lamivudine.

##### Treddigh

Ibbażat fuq aktar minn 200 par ta' omm u tarbija kkurati għall-HIV, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi li qed jerdgħu minn ommijiet kkurati għall-HIV huma baxxi ħafna (anqas minn 4% tal-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-omm) u jonqsu progressivament għal-livelli li ma jistgħux jiġu mkejla meta t-trabi li qed jerdgħu jilħqu età ta' 24 ġimgħa. L-ammont totali ta' lamivudine li jittiehed minn tarbija li qed terda' huwa baxx ħafna u għalhekk x'aktarx li jwassal għal esponimenti li jkollhom effett antivirali taħt il-livell ottimu. Epatite B fl-omm mhix kontra-indikazzjoni għat-treddigh jekk it-tarbija tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, u m'hemm l-ebda evidenza li l-konċentrazzjoni baxxa ta' lamivudine fil-ħalib tal-omm twassal għar-reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jerdgħu. Għalhekk it-treddigh jista' jiġi kkunsidrat f' ommijiet li jkunu qed iredgħu li jkunu qed jiġu kkurati b'lamivudine għall-HBV meta wieħed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-omm. Fejn minkejja profilassi xierqa ikun hemm trasmissjoni tal-HBV mill-omm, għandu jiġi kkunsidrat waqfien tat-treddigh biex jitnaqqas ir-riskju li jitfaċċaw fit-tarbija mutanti rezistenti għal lamivudine.

##### Fertilità

Studji riproduttivi fl-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

##### Disfunzjoni tal-mitokondrija



Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali varjabbli kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għall-analogi nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li telqa u għejja ġew irrappurtati waqt kura b'lamivudine. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' lamivudine għandu jittieħdu in konsiderazzjoni dwar il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-każi ta' reazzjonijiet avversi u anormalitajiet ta' laboratorju (bl-eċċezzjoni ta' żidiet ta' ALT u CPK, ara hawn taħt) kienu l-istess bħal bejn pazjenti li ħadu placebo u lamivudine. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati kienu telqa u għejja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġiġħ ħafif fil-gerżuma u t-tonsilli, uġiġħ ta' ras, skonfort fiż-żaqq, u uġiġħ, dardir, rimettar u dijareja.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skond is-sistema, l-organu, il-klassi u l-frekwenza. Kategoriji ta' frekwenza jingħataw biss għal dawg ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li jkunu għallinqas possibilment ikkaġunati minn lamivudine. Il-frekwenzi huma definiti hekk: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

Il-kategoriji ta' frekwenza marbutin mar-reazzjonijiet avversi huma primarjament ibbażati fuq esperjenza minn provi kliniċi inkluż total ta' 1,171 pazjent b'epatite B kronika li kienu qed jingħataw lamivudine b'doża ta' 100 mg.

<b>Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika</b>	
Mhux magħruf	Tromboċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Rari hafna	Aċidożi lattika
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Rari	Angjoedima
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni hafna	Żieda ta' ALT (ara sezzjoni 4.4)
Ġie rrapportat attakk qawwi ta' l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'żieda tas-serum ALT, waqt il-kura u wara li jitwaqqaf lamivudine. Il-biċċa l-kbira tal-każi kienu limitati fihom infushom, madankollu rarament hafna ġew osservati xi fatalitajiet (ara sezzjoni 4.4).	
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni	Raxx, ħakk
<b>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</b>	
Komuni	Żieda ta' CPK
Komuni	Disturbi fil-muskoli, inklużi majalġja u bughawwieġ*
Mhux magħruf	Rabdomijolisi

\* Fi studji ta' Fażi III il-frekwenza osservata fil-grupp ta' kura b'lamivudine ma kienetx ikbar minn dik osservata fil-grupp tal-placebo

#### Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tad-dejta limitata fi tfal b'e'tà minn sentejn sa 17-il sena, ma kienx hemm kwistjonijiet ta' sikurezza ġodda identifikati meta mqabbla ma' adulti.

#### Popolazzjonijiet speċjali oħra

F'pazjenti nfettati bl-HIV, każi ta' infjammazzjoni tal-frixa u newropatija periferali (jew parestiżja) ġew irrappurtati. F'pazjenti b'epatite B kronika ma ġietx innotata xi differenza fl-inċidenza ta' dawn il-każi bejn pazjenti li ħadu placebo u dawk li ħadu lamivudine.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.**

### **4.9 Doża eċċessiva**

Studji ta' każi akuti ta' doži flivelli qawwiġin hafna ta' lamivudine fl-annimali ma rriżultawx f'xi avvelenament ta' xi organu. Jeżisti xi tagħrif limitat dwar il-konsegwenzi akuti mit-teħid ta' doži eċċessivi mill-bniedem. Ma kien hemm ebda fatalitajiet, u l-pazjenti fiequ. Ma rriżultaw ebda sinjali speċifiċi wara t-teħid ta' doži eċċessivi b'hal dawn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat, u jingħata trattament ta' sostenn kif meħtieġ. Billi l-lamivudine jippermetti dijalsi, fit-trattament ta' doża eċċessiva tista' tintuża dijalsi kontinwa tad-demmm, għalkemm dan għadu ma ġiex studjat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Antivirali għall-użu sistemiku, inibituri ta' *nucleoside* u *nucleotide reverse transcriptase*, Kodiċi ATC: J05AF05

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lamivudine huwa aġent antivirali attiv kontra l-virus ta' l-epatite B fil-linji kollha ta' ċelluli ttestjati u fl-animali infettati b'esperiment.

Lamivudine hu mmetabolizzat b'ċelluli infettati jew mhux infettati lid-derivattiv trifosfat (TP) li huwa l-forma attiva tat-tahlita parentali. In-nofs haġġa (half life) intraċellulari tat-trifosfat fil-*hepatocytes* hi ta' 17-19-il siegħa *in vitro*. Lamivudine-TP jaħdem bħala substrat għall-*polymerase* virali tal-HBV.

Il-formazzjoni ta' aktar DNA virali tiġi mblukkata bid-dhul ta' lamivudine-TP fil-katina u t-tmiem sussegwenti tal-katina.

Lamivudine-TP ma jfixkilx il-metaboliżmu *deoxynucleotide* ċellulari normali. Hu wkoll inibitur verament dgħajjed tad-DNA *polymerases* mammiferi alfa u beta. Barra minn hekk, lamivudine għandu ftit effett fuq il-kontenut ta' DNA f'ċelluli mammiferi.

Fl-analiżi ta' l-effetti possibbli tas-sustanza fuq struttura *mitokondrijali* u l-kontenut u l-funzjoni ta' DNA, lamivudine ma nstabx li kellu xi effetti serji ta' tossiċità. Għandu potenzjal baxx ferm biex inaqqas il-kontenut ta' DNA *mitochondrial*, ma jsirx parti permanenti ta' DNA *mitochondrial*, u ma jaħdimx bħala inibitur ta' *mitochondrial DNA polymerase gamma*.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Esperjenza f'pazjenti b'CHB pożittiv għall-HbeAg u mard kumpensat tal-fwied*: fi studji kkontrollati, sena waħda ta' terapija b' lamivudine żammet sostanzjalment ir-replikazzjoni ta' DNA tal-HBV {34-57% ta' pazjenti kellhom livelli taħt il-limiti li jitkejlu fl-*assay* (soluzzjoni Abbott Genostics *hybridization assay*, LLOD <1.6pg/ml)}, ġiebet għan-normal il-livell ta' ALT (40-72% ta' pazjenti), ikkaġunat serokonverżjoni tal-HbeAg (telf ta' DNA tal-HbeAg u skoperta ta' HbeAb b'telf ta' HBV DNA [b'*assay* konvenzjonali], 16-18% ta' pazjenti), tejjbet l-istoloġija (38-52% ta' pazjenti kellhom tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti fil-Knodell Histologic Activity Index [HAI]) u naqqset il-progress ta' fibrozi (f'3-17% ta' pazjenti) u l-avanz għaċ-ċirrozi.

Meta t-trattament b'lamivudine tkompla għal sentejn oħra f'pazjenti li ma nrexxilhomx jiksbu serokonverżjoni tal-HbeAg fl-ewwel sena ta' l-istudji kontrollati, dan irriżulta f'aktar titjib fil-*bridging* tal-fibrozi. F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, 41/82 (50%) pazjent kellhom titjib fl-infjammazzjoni tal-fwied u 40/56 (71%) pazjent mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV kellhom titjib. Kien hemm titjib fil-*bridging* tal-fibrozi f'19/30 (63%) pazjent mingħajr il-mutant YMDD u 22/44 (50%) pazjent bil-mutant. F'ħamsa fil-mija (3/56) ta' pazjenti mingħajr il-mutant YMDD u f'13% (11/82) ta' pazjenti bil-mutant YMDD l-infjammazzjoni tal-fwied marret għall-agħar meta pparagunata ma' kif kienet qabel it-trattament. F'4/68 (6%) pazjent bil-mutant YMDD, kien hemm avanz għal ċirrozi, filwaqt li fl-ebda pazjent mingħajr il-mutant ma kien hemm avanz għal ċirrozi.

Fi studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti Asjatiċi (NUCB3018), ir-rata ta' serokonverżjoni tal-HBeAg u r-rata ta' normalizzazzjoni ta' l-ALT fl-aħħar tal-perijodu ta' ħames snin trattament kienet ta' 48% (28/58) u 47% (15/32) rispettivament. Is-serokonverżjoni ta' l-HBeAg żdiedet f'pazjenti b'livelli għoljin ta' ALT. 77% (20/26) ta' pazjenti bl' ALT ta' qabel it-trattament >2x ULN kellhom serokonverżjoni. Fl-aħħar tal-ħames snin, il-pazjenti kollha kellhom livelli ta' DNA tal-HBV li ma jitkejlux jew li kienu aktar baxxi meta mqabbla ma' livelli ta' qabel it-trattament.

Aktar riżultati mill-prova skont l-*istatus* tal-mutant YMDD huma miġbura f'Tabella 2.

**Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja 5 snin skond l-*istatus* ta' YMDD (Studju Asjatiċu) NUCB3018**

<i>Status tal-mutant YMDD tal-HBV</i>	<b>Suġġetti, % (no.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Non-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Serokonverżjoni tal-HBeAg</u></b>		
- Il-pazjenti kollha	38 (15/40)	72 (13/18)
- Linja bażi ALT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Linja bażi ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>HBV DNA ma jistax jiġi osservat</u></b>		
- Linja bażi <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Ġimgha 260 <sup>4</sup>	8 (2/25)	0
negattiv	92 (23/25)	100 (4/4)
pożittiv < linja bażi	0	0
pożittiv > linja bażi		
<b><u>Normalizzazzjoni ta' ALT</u></b>		
- Linja bażi	28 (11/40)	33 (6/18)
normal	73 (29/40)	67 (12/18)
fuq in-normal		
- Ġimgha 260	46 (13/28)	50 (2/4)
normal	21 (6/28)	0
fuq in-normal < linja bażi	32 (9/28)	50 (2/4)
fuq in-normal > linja bażi		

- 1 Pazjenti meqjusa bħala mutant YMDD kienu dawk b' ≥5% mutant YMDD tal-HBV f' kwalunkwe sena tul il-perijodu ta' ħames snin. Pazjenti kkategorizzati bħala mingħajr il-mutant YMDD kienu dawk b' >95% HBV tat-tip selvaġġ f' kull sena tul il-perijodu ta' ħames snin ta' l-istudju.
- 2 Limitu ta' fuq tan-normal
- 3 Soluzzjoni Abbott Genostics hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/ml)

#### 4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml)

Data komparattiva skont l-*istatus* tal-YMDD kienet ukoll disponibbli għal assessjar istoloġiku imma sa tlett snin biss. F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, 18/39 (46 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 9/39 (23 %) marru għal-agħar. F'pazjenti mingħajr il-mutant, 20/27 (74 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 2/27 (7 %) marru għal-agħar.

Wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, ir-rispons seroloġiku u t-titfija klinika ġeneralment jibqgħu wara li twaqqaf l-lamivudine. Madankollu, wiehed jista jirkadi wara li jkun hemm serokonverżjoni. Fi studju ta' tkompliġa fit-tul ta' pazjenti li kellhom serokonverżjoni qabel u waqqfu l-lamivudine, 39% tas-sugġetti marru lura viroloġikament wara żmien twil. Għalhekk, wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament biex wiehed ikun ċert li r-rispons seroloġiku u kliniku jibqa' tajjeb. F'pazjenti li ma jzommux rispons seroloġiku għal żmien twil, għandu jiġi kkunsidrat trattament mill-bidu b'lamivudine jew sustanza antivirali alternattiva biex jerga' jkun hemm kontroll kliniku tal-HBV.

F'pazjenti li baqgħu jiġu segwiti sa 16-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament fl-ewwel sena, żidiet fil-livelli ta' l-ALT ta' wara t-trattament kienu osservati iktar ta' spiss f'pazjenti li kienu ħadu l-lamivudine milli dawk tal-placebo. Paragun taż-żidiet fl-ALT ta' wara t-trattament bejn il-ġimgħa 52 u l-ġimgħa 68 f'pazjenti li ma baqgħux jiehdu l-lamivudine fil-ġimgħa 52 u pazjenti fl-istes studji li kienu ħadu placebo matul il-kors tat-trattament kollu jidher fit-Tabella 3. Kien hemm proporzjon baxx ta' pazjenti li kellhom żidiet fl-ALT wara t-trattament flimkien ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin u dan kien simili f'pazjenti fuq lamivudine jew fuq placebo.

**Tabella 3: Żidiet fl-ALT ta' Wara t-Trattament f'Żewġ Studji Kkontrollati bil-Placebo f'Adulti**

Valur Mhux Normali	Pazjenti b'żidiet ta' ALT/ Pazjenti b'osservazzjonijiet*	
	Lamivudine	Placebo
ALT ≥ 2 x valur linja bażi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x valur linja bażi <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x valur linja bażi u ALT assolut > 500 IU/L	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x valur linja bażi; u bilirubin > 2 x ULN and ≥ 2 x valur linja bażi	1/137 (0.7 %)	1/116 (0.9 %)

\*Kull pazjent jista' jkun irrapprezentat f'kategorija waħda jew iżjed.

<sup>†</sup> Paragunabbli ma' tossicità ta' Grad 3 skont kriterji modifikati tal-WHO  
ULN=il-limitu ta' fuq tan-normal.

#### *Esperjenza f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg*

L-ewwel taġrif jindika li l-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg tixbah dik f'pazjenti b'CHB pożittiv għall-HbeAg, b'71% ta' pazjenti fejn tbaxxa l-HBV DNA għal taħt il-limitu ta' *detection* ta' l'*assay*, 67% normalizzazzjoni ta' ALT u 38% b'titjib ta' HAI wara sena ta' trattament. Meta twaqqaf il-lamivudine, il-maġġoranza tal-pazjenti (70%) reġgħet tfaċċat ir-replikazzjoni tal-virus.

Hemm taġrif minn studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti negattivi għall-HbeAg (NUCAB3017) li rċewew trattament b'lamivudine. Wara sentejn ta' trattament f'dan l-istudju, kien hemm normalizzazzjoni ta' ALT u HBV DNA li ma jkunx osservat f' 30/69 (43 %) u 32/68 (47 %)

pazjent rispettivament u titjib fl-iskore nekro-infjammatorju f' 18/49 (37 %) pazjent. F'pazjenti mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV, 14/22 (64 %) urew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 1/22 (5 %) pazjent mar għall-aġġar meta mqabbel ma' qabel ma mbeda t-trattament. F'pazjenti bil-mutant, 4/26 (15 %) pazjenti wrew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 8/26 (31 %) pazjenti marru għall-aġġar meta mqabbla ma' qabel ma mbeda t-trattament. Ma kienx hemm pazjenti fl-ebda grupp li kellhom ċirrozi.

*Frekwenza tal-ħruġ tal-mutant YMDD tal-HBV u l-effett fuq ir-rispons tat-trattament*

Monoterapija bil-lamivudine twassal għas-selezzjoni tal-mutant YMDD tal-HBV f' bejn wieħed u ieħor 24% ta' pazjenti wara sena ta' terapija u din tiżdied għal 69% wara 5 snin ta' terapija. L-iżvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV huwa assoċjat, f'xi pazjenti, ma' rispons imnaqqas għat-trattament, kif muri mil-livell oġġla ta' HBV DNA u ta' ALT meta mqabbel mal-livelli ta' waqt it-terapija ta' qabel, mis-sinjali u s-sintomi avanzati tal-mard tal-fwied u/jew is-sejbiet nekro-infjammatorji epatiċi li sejrjn għall-aġġar. Minħabba r-riskju tal-mutant YMDD tal-HBV, iż-żamma ta' monoterapija b'lamivudine mhijiex adatta għal pazjenti b'HBV DNA traċċabbli fis-serum fi żmien jew wara 24 ġimġha ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju *double-blind* f'pazjenti b'CHB bil-mutant YMDD tal-HBV u b'mard ikkumpensat tal-fwied (NUC20904), b'rispons viroloġiku u bijokimiku għal lamivudine mnaqqas (n=95), iż-żieda ta' adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum flimkien ma' terapija b'lamivudine 100mg għal 52 ġimġha rriżulta f'nuqqas medju fl-HBV DNA ta' 4.6 log<sub>10</sub> kopji/ml meta komparat ma' zieda medja ta' 0.3 log<sub>10</sub> kopji/ml f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija. Il-livell ta' ALT ġie għan-normal f'31 % (14/45) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kkombinata meta komparat ma' 6 % (3/47) li kienu qed jirċievu lamivudine waħdu. Soppresjoni virali nżammet (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' kura sa ġimġha 104 bil-pazjenti jibqgħu jkollhom titjib kontinwu fir-risponsi viroloġiċi u bijokimiċi.

Fi studju retrospettiv biex jiġu ddeterminati l-fatturi assoċjati mad-dehra ta' HBV DNA, 159 pazjent asjatiku pozzittivi għal HBeAg kienu kkurati b'lamivudine u segwiti għal perijodu medjan ta' kważi 30 xahar. Dawk b'livelli ta' HBV DNA oġġla minn 200 kopja/mL wara 6 xhur (24 ġimġha) ta' terapija b'lamivudine kellhom ċans ta' 60% li jiżviluppaw il-mutant YMDD meta mqabbel ma' 8% ta' dawk b'livelli ta' HBV DNA inqas minn 200 kopja/mL wara 24 ġimġha ta' terapija b'lamivudine. Ir-riskju li jiżviluppa l-mutant YMDD kien ta' 63% kontra 13% b'limitu ta' 1000 copies/ml (NUCB3009 u NUCB3018).

*Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied*

Studji kontrollati bi placebo ġew meqjusa mhux addattati għal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, u għalhekk ma sarux. Fi studji mhux kontrollati, meta lamivudine ingħata qabel u waqt trapjant, deher trażzin effettiv ta' HBV DNA u normalizzazzjoni ta' ALT. Meta tkomplet il-kura b'lamivudine wara trapjant kien hemm tnaqqis ta' re-infezzjoni tal-graft bl-HBV, zieda ftelf ta' HbsAg u fuq rata ta' sena ta' sopravivenza ta' 76-100%.

Kif kien maħsub minħabba l-*immunosuppression* konkomitanti, ir-rata tal-mutant YMDD tal-HBV li bdiet titfaċċa wara 52 ġimġha ta' trattament kienet akbar (36%-64%) f'dawk bi trapjant tal-fwied milli f'pazjenti immunokompetenti b'CHB (14%-32%).

Erbgħin pazjent (negattivi għal HBeAg jew pozzittivi għal HBeAg) b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew b'HBV li reġa' tfaċċa wara trapjant tal-fwied u bil-mutant YMDD daħlu wkoll f'parti *open label* tal-istudju NUC20904. Żjieda ta' 10 mg adefovir dipivoxil darba kuljum ma' terapija kontinwa ta' lamivudine 100mg għal 52 ġimġha wasslet għal tnaqqis medjan f'HBV DNA ta'

4.6  $\log_{10}$  kopji/ml. Wara sena ta' terapija kien osservat ukoll titjib fil-funzjoni tal-fwied. Dan il-grad ta' soppressjoni virali inżamm (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' kura sa ġimgħa 104 u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom titjib fil-markaturi tal-funzjoni tal-fwied u komplew jiksbu benefiċċju kliniku.

#### *Esperjenza f'pazjenti b'CHB b'fibrozi fi stat avanzat u b'ċirrozi*

Fi studju kkontrollat bi placebo f'651 pazjent bl-epatite B kronika kkompensata klinikament u b'fibrozi jew ċirrozi konfermati istoloġikament, trattament b'lamivudine (tul ta' żmien medju 32 xahar) naqqas sinifikament ir-rata ta' l-iżvilupp totali tal-marda (34/436, 7.8 % għal lamivudine kontra 38/215, 17.7 % għal placebo,  $p=0.001$ ), u dan intwera bi tnaqqis sostanzjali fil-proporzjon ta' pazjenti b'żieda fil-Child-Pugh scores (15/436, 3.4 % kontra 19/215, 8.8 %,  $p=0.023$ ) jew dawk li żviluppaw karċinoma epatoċellulari (17/436, 3.9 % kontra 16/215, 7.4 %,  $p=0.047$ ). Ir-rata ta' l-iżvilupp totali tal-marda fil-grupp tal-lamivudine kienet oġhla f'dawk is-suġġetti bil-mutant YMDD tal-HBV DNA li jista' jiġi osservat (23/209, 11 %) meta mqabbla ma' dawk mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV li jista' jiġi osservat (11/221, 5 %). Madankollu, l-iżvilupp tal-marda f'suġġetti b'YMDD fil-grupp tal-lamivudine kien anqas mill-iżvilupp tal-marda fil-grupp placebo (23/209, 11 % kontra 38/214, 18 % rispettivament). Serokonverżjoni ta' HBeAg ikkonfermata seħhet f'47 % (118/252) ta' suġġetti li rċevew trattament b'lamivudine u 93 % (320/345) ta' suġġetti li kienu qed jirċievu lamivudine saru negattivi għal HBV DNA (VERSANT [verżjoni 1], bDNA assay, LLOD < 0.7 MEq/ml) waqt l-istudju.

#### *Esperjenza fit-tfal u adolexxenti*

Lamivudine inghata lil tfal u adolexxenti b'CHB ikkompensat fi studju kkontrollat bi placebo f'286 pazjenti bejn sentejn u 17-il sena. Din il-popolazzjoni kienet magħmula primarjament minn tfal b'epatite B minima. Doża ta' 3 mg/kg kuljum (sa massimu ta' 100 mg kuljum) intużat fi tfal bejn is-sentejn u l-11-il sena u doża ta' 100 mg darba kuljum f'adolexxenti ta' minn 12-il sena 'l fuq. Din id-doża trid tiġi sostanzjata aktar. Id-differenza bejn ir-rati ta' serokonverżjoni (telf ta' HBV DNA bi skoperta ta' HbcAb) bejn placebo u lamivudine ma kienitx statistikament sinifikanti f'din il-popolazzjoni (ir-rati wara sena kienu 13% (12/95) għal placebo kontra 22% (42/191) għal lamivudine;  $p=0.057$ ). L-incidenza tal-mutant YMDD tal-HBV kienet simili għal dik osservata fl-adulti u kienet tvarja bejn 19% (31/166) fil-ġimgħa 52 sa 45% (53/118) f'pazjenti li baqgħu kontinwament fuq it-trattament għal 24 xahar.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Lamivudine hu assorbit sew mill-parti gastro-intestinali, u l-biodisponibilità ta' lamivudine li jittiehed mill-halq minn adulti hi normalment bejn 80% u 85%. Wara li din il-medicina tkun ittiehded mill-halq, il-hin medju għal konċentrazzjonijiet massimi ( $t_{max}$ ) ta' serum hu bejn wiehed u ieħor ta' 1.1-1.5  $\mu\text{g/ml}$  u l-livelli t'isfel kienu 0.015-0.020  $\mu\text{g/ml}$ .

It-tehid ta' lamivudine ma' l-ikel irriżulta f'dewmien ta'  $t_{max}$  u ta'  $C_{max}$  aktar baxx (tnaqqas sa 47%). Madankollu, l-ammont (bażat fuq l-AUC) ta' lamivudine assorbit ma ġiex influwenzat, għalhekk lamivudine jista' jittiehed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

### Distribuzzjoni

Studji ta' ġol-vini juru li l-volum medju ta' distribuzzjoni hu 1.3 l/kg. Lamivudine juri farmakokinetika lineari fuq il-medda ta' doži terapewtiċi u juri rabta baxxa ta' proteina tal-plażma għall-albumina.

Tagħrif limitat juri li lamivudine jidhol fis-sistema ċentrali nervuża (CNS) u jilhaq il-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Il-proporzjon medju ta' koncentrazzjoni ta' CSF/serum ta' lamivudine għal minn sagħtejn sa erba' siegħat wara li tittiehed kien bejn wieħed u ieħor ta' 0.12.

### Bijotrasformazzjoni

Lamivudine jitneħħa prinċipalment permezz ta' tnixxija mill-kliewi ta' sustanza mhux mibdula. Ftit hemm probabbiltà ta' azzjoni metabolika reċiproka mal-lamivudine minhabba l-okkorrenza baxxa (5-10%) ta' metabolizmu tal-fwied u t-tagħqid baxx tal-proteina fil-plażma.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mis-sistema ta' lamivudine hi bejn wieħed u ieħor ta' 0.3 l/h/kg. In-nofs haġja (half life) tat-tneħħija osservata hi minn 5 sa 7 siegħat. Il-biċċa l-kbira ta' lamivudine titneħħa bla timbidel fl-awrina b'filtrazzjoni glomerulari u bi tneħħija attiva (is-sistema organika ta' trasport katjoniku). It-tneħħija ta' 70% ta' lamivudine issir mill-kliewi.

### Popolazzjonijiet Speċjali

Studji fuq pazjenti b'mard fil-kliewi juru li t-tneħħija ta' lamivudine hi affettwata minn kliewi li ma jiffunzjonawx tajjeb. Tnaqqis tad-doża hu meħtieġ f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min (ara sezzjoni 4.2)

Il-farmakokinetika ta' lamivudine ma tintlaqatx hażin mill-mard tal-fwied. Tagħrif limitat minn pazjenti li jkunu qed jagħmlu trapjant tal-fwied juri li mard tal-fwied ma tantx għandu effett fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine sakemm ma jkunx hemm ukoll mard tal-kliewi.

F'pazjenti anzjani il-profil farmakokinetiku ta' lamivudine jindika li l-avanz fl-eta' bin-nuqqas li jġib fil-funzjoni tal-kliewi m'għandux xi effett partikolari fuq l-*esponiment* ta' lamivudine, hlief f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

It-teħid ta' lamivudine f'doži kbar fi studji dwar tossiċità fl-annimali ma wera ebda tossiċità serja ta' xi organi. Fl-ogħla livelli ta' dożaġġ, deħru xi effetti żgħar fuq indikaturi tal-funzjoni tal-fwied u l-kliewi flimkien ma' xi tnaqqis fil-piżijiet tal-fwied. It-tnaqqis ta' eritrociti u ta' newtrofili ġew identifikati bħala l-effetti l-iktar probabbli ta' rilevanza klinika. Dawn il-każi rarament deħru fi studji kliniċi.

Lamivudine ma kienx mutageniku f'testijiet ta' batterji, biss bħal hafna analogi *nucleosidi* wera attivita' f'analizi ċitogenetika *in vitro* u f'analizi ta' limfoma fil-ġurdien. Lamivudine ma kienx ġenotossiku *in vivo* f'doži li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' plażma 60-70 darba iktar mill-livelli ta' plażma klinikament antiċipati. Billi l-attivita' mutagenika ta' lamivudine ma setgħetx tiġi kkonfermata b'testijiet *in vitro*, jista' jiġi konkluż li lamivudine m'għandux ikun ta' riskju ġenotossiku għal pazjenti li jkunu qed jieħduh.



Studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali ma wrewx evidenza ta' effett teratoġeniku u ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Lamivudine għandu effett letali kmieni fl-iżvilupp ta' l-embriju meta ingħata lil fniek waqt it-tqala meta dawn ġew esposti għal livell komparabbli ma' dak fil-bniedem, imma ma kellux dan l-effett fil-far anke meta dan ġie espost għal livell fid-demem oġġli hafna.

Ir-riżultati ta' studji karċinoġeniċi fit-tul ta' lamivudine fi ġrieden kbar u żgħar ma wrewx potenzjal karċinoġeniku.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-ġewwieni tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

#### Il-kisja tal-pillola

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 400

Polysorbate 80

Iron oxides, sintetiċi, sofor u ħomor

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kaxxi li fihom 28 jew 84 pilloli miksija ġo *double foil blisters*, laminati bi klorur tal-*polyvinyl*.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Lulju 1999  
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2014

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Soluzzjoni ta' 5 mg/ml ta' Zeffix li tittiehed mill-halq

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni li tittiehed mill-halq fih 5 mg lamivudine

### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull doża ta' 20 ml fiha:

- 4 g ta' sucrose
- 
- 30 mg ta' methyl parahydroxybenzoate (E218)
- 
- 3.6 mg ta' propyl parahydroxybenzoate (E216)
- 400 mg ta' propylene glycol (E1520)
- 58.8 mg ta' sodium

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni li tittiehed mill-halq

Ĉar, bla kulur għal lewn isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zeffix hu indikat għall-kura tal-epatite B kronika f'adulti li għandhom:

- mard ikkumpensat tal-fwied b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli elevati b'persistenza ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva tal-fwied u/jew fibrozi. Bidu ta' kura b'lamivudine għandu jigi kkunsidrat biss meta l-użu ta' sustanza antivirali alternattiva b'ostaklu ġenetiku oghla għar-reżistenza ma tkunx disponibbli jew xierqa (ara sezzjoni 5.1).
- mard mhux ikkumpensat tal-fwied flimkien ma' sustanza oħra mingħajr *cross-resistance* għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija b'Zeffix trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-epatite B kronika.

### Pożoloġija

### *Adulti*

Id-doża rrakkomandata ta' Zeffix hi ta' 100 mg darba kuljum.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux ikkumpensat, lamivudine għandu dejjem jiġi wżat flimkien ma' sustanza oħra, li m'għandhiex *cross-resistance* għal lamivudine, biex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza u biex tinkiseb soppresjoni virali mgħaġġla.

### *Kemm iddum il-kura*

Mhux magħruf l-aħjar tul ta' żmien tal-kura.

- F'pazjenti bl-epatite B kronika (CHB) mingħajr ċirrozi, pożittiva għall-HBeAg it-ttrattament għandu jingħata għallinqas għal 6 xhur sa 12-il xahar wara li tiġi kkonfermata s-serokonverżjoni ta' l-HBeAg (telf ta' HBeAg u HBV DNA bi skoperta ta' HbeAB) biex jitnaqqas ir-riskju li l-pazjent jirkadi viroloġikament, jew *sas*-serokonverżjoni tal-HBsAg, jew sa meta l-kura ma tibqax effettiva (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati regolarment wara li jitwaqqaf it-ttrattament biex wiehed jinduna jekk il-pazjent jirkadi viroloġikament wara li jkun għadda ż-żmien.
- F'pazjenti b'CHB negattiva għall-HBeAg (mutant *pre-core*) mingħajr ċirrozi, it-ttrattament għandu jingħata għallinqas *sas*-serokonverżjoni tal-HBs jew sa meta jkun hemm evidenza li m'għadux aktar effettiv. Meta l-pazjent ikun qed jiehu kura fit-tul, għandu jiġi assessjat mill-ġdid regolarment biex ikun hemm ċertezza li t-ttrattament magħzul għandu jitkompla u li dan jibqa' ta' fejda għall-pazjent.
- F'pazjenti b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew ċirrozi, u f'dawk li kellhom trapjant tal-fwied il-waqfien tal-kura mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Jekk lamivudine jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati perjodikament għal xi evidenza ta' epatite rikorrenti. (ara sezzjoni 4.4).

### *Reżistenza klinika*

F'pazjenti b'CHB pożittiva għal HBeAg jew negattiva għal HBeAg, l-iżvilupp tal-mutant YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) tal-HBV jista' jirriżulta f'rispons terapewtiku mnaqqas għal lamivudine, indikat minn żieda f'HBV DNA u fl-ALT mil-livelli ta' waqt il-kura ta' qabel. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza f'pazjenti li qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija, jekk HBV DNA fis-serum jibqa' jidher fi żmien 24 ġimgħa ta' kura jew wara, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr reżistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

Għall-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qed jirċievu jew qed jippjanaw li jirċievu kura b'lamivudine jew bit-taħlita lamivudine-zidovudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha titkompla.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum (AUC) jizjeddu f'pazjenti bi kliwi indeboliti b'mod moderat jew severament minhabba t-tneħħija mnaqqsa mill-kliwi. Id-dożaġġ għandu għalhekk jitnaqqas f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/minuta. Meta doži ta' inqas minn 100 mg ikunu meħtieġa għandha tintuża t-taħlita likwida orali Zeffix (ara Tabella 1 hawn taħt).

Tabella 1: Dożagġ ta' Zeffix f'pazjenti bit-tnehhija mnaqqsa mill-kliewi.

Tnehhija ta' kreatinina ml/min	L-ewwel doża ta' tahlita likwida Zeffix li tittiehed mill-halq *	Doża ta' manteniment darba kuljum
30 to < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 to < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 to < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

It-tagħrif disponibbli dwar pazjenti għaddejjin minn proċess intermittenti ta' dijaliżi tad-demem (ta' inqas minn, jew ugwali għal 4 sigħat dijaliżi 2-3 darbiet kull ġimgħa), jindikaw li wara t-tnaqqis inizjali tad-dożagġ ta' lamivudine biex jagħmel tajjeb għat-tnehhija tal-kreatinina mill-pazjent, ma jkunx hemm aktar hteġa għal aġġustamenti tad-dożagġ waqt li jkun għaddej il-proċess ta' dijaliżi.

#### *Indeboliment fil-fwied*

Tagħrif miksub minn pazjenti b'indeboliment epatiku, inklużi daww fl-aħħar fażi tal-mard fil-fwied li qed jistennew trapjant, juri li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhix affettwata b'mod sinifikanti b'anormalità ta' funzjoni epatika. Fuq bażi ta' dan it-tagħrif m'hemmx il-hteġa ta' aġġustament f'pazjenti bil-mard tal-fwied fin-nuqqas ta' indeboliment tal-kliewi.

#### *Anzjani*

F'pazjenti anzjani, minkejja li normalment ix-xjuħija għib tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, m'hemmx effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' lamivudine, hlief f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' <50 ml/min.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zeffix fit-trabi, tfal u adoloxxenti b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli attwalment hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.4 u 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tingħata.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Zeffix jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

#### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Attakk qawwi tal-epatite

#### *Attakki qawwija waqt il-kura*

Attakki qawwija spontanji f'kazijiet ta' epatite B kronika huma relattivament komuni u huma kkaratterizzati minn żjurdiet temporanji f'ALT fis-serum. Wara l-bidu ta' terapija antivirali, f'xi pazjenti, ALT fis-serum jista' jżjurd waqt li l-livelli ta' HBV DNA jonqsu. F'pazjenti b'mard ikkumpensat tal-fwied, dawn iż-żjurdiet ta' ALT fis-serum ġeneralment ma kienux akkumpanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubin fis-serum jew sinjali ta' dekkumpensazzjoni tal-fwied.

Subpopolazzjonijiet ta' HBV virali b'suxxettibilità mnaqqsa għal lamivudine (mutant YMDD tal-HBV) ġew identifikati wara terapija fit-tul. F'xi pazjenti, l-iżvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV jista' jwassal biex titharrax l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'żieda tas-serum ALT u jitfaċċa mill-ġdid HBV DNA (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, għandha tiġi kkunsidrata qalba għal jew iż-żieda ta' sustanza alternattiva mingħajr rezistenza inkroċjata għal lamivudine abbażi ta' linji gwida terapewtiċi (ara sezzjoni 5.1).

#### *Attakki qawwija wara li titwaqqaf il-kura*

Attakk qawwi ta' epatite kien osservat f'pazjenti li waqqfu t-terapija ta' epatite B, u normalment huwa osservat għax ALT jogħla fis-serum u titfaċċa mill-ġdid l-HBV-DNA. Fil-provi kkontrollati ta' Fażi III bl-ebda kura attiva ta' wara, l-inċidenza ta' żieda f'ALT wara l-kura (aktar minn 3 darbiet il-linja bażi) kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'lamivudine (21%) meta mqabbla ma' daww li ngħataw placebo (8%). Madankollu, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom elevazzjonijiet wara l-kura assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina kien baxx u simili fiż-żewġ gruppi ta' kura. Ara Tabella 3 f'sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni dwar il-frekwenza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura. Għal pazjenti kkurati b'lamivudine, il-maġġoranza ta' elevazzjonijiet f'ALT wara l-kura seħħew bejn 8 u 12-il ġimgha wara l-kura. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ma rkadewx, madankollu kienu osservati xi fatalitajiet. Jekk Zeffix jitwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament kemm klinikament u kemm permezz ta' testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied (livelli ta' ALT u bilirubin), għal erba' xhur mill-inqas, imbagħad kif klinikament indikat.

#### *Attakki qawwija f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata*

Daww li kellhom trapjanti u pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata huma friskju ikbar ta' replikazzjoni virali attiva. Billi f'dawn il-pazjenti il-funzjoni tal-fwied hija għajjiena, il-ħruġ mill-ġdid ta' l-epatite mat-twaqqif ta' lamivudine jew in-nuqqas ta' effettività waqt il-kura jistgħu iwasslu għal *decompensation* qawwija jekk mhux fatali. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-parametri kliniċi, viroloġiċi u seroloġiċi assoċjati ma' l-epatite B, għall-funzjoni tal-fwied u tal-kliwi, u għar-reazzjoni antivirali waqt it-ttrattament (għallinqas ta' kull xahar) u jekk it-ttrattament jitwaqqaf għal xi raġuni, għallinqas għal 6 xhur wara t-ttrattament. Il-parametri tal-laboratorju li għandhom jiġu mmonitorjati għandhom jinkludu (mill-inqas) is-serum ALT, bilirubin, albumin, nitroġenu ta' l-urea fid-dem, kreatinina, u status viroloġiku: konċentrazzjonijiet ta' antiġenu/anti-korp ta' l-HBV u ta' serum HBV DNA meta possibbli. Pazjenti li juru sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied waqt jew wara t-ttrattament għandhom jiġu mmonitorjati aktar spiss kif xieraq.

Għal pazjenti li wara l-kura jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemmx dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' kura mill-ġdid b'lamivudine.

#### Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali li tvarja, kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti għall-analogi

nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid. L-effetti avversi l-aktar komuni li kienu rrapportati jinkludu mard fid-demm (anemija, newtropenja) u mard metaboliku (iperlajpejzimja). Ġew irrappurtati xi disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (ebbusija tal-muskoli, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Dawn id-disturbi newroloġiċi jistgħu jkunu tal-mument jew permanenti. Kull tarbija li ġiet esposta *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi għandha tibqa' tiġi ssorveljata klinikament u b'testijiet fil-laboratorju u għandha tkun investigata sew għal possibiltà ta' disfunzjoni tal-mitokondrija jekk jidhru xi sinjali jew sintomi rilevanti.

### Pazjenti pedjatriċi

Lamivudine inġhata lil tfal (ta' sentejn u aktar) u adolexxenti b'epatite B kronika kkumpensata. Madankollu, minhabba nuqqas ta' tagħrif, il-lamivudine mhux irrakkomandat għal pazjenti ta' dawn l-etajiet (ara sezzjoni 5.5).

### Epatite delta jew epatite C

L-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti ko-infettati bl-epatite Delta jew epatite C ma ġietx stabbilita u għalhekk għandha tingħata attenzjoni.

### Kuri immunosoppressivi

Tagħrif dwar l-użu ta' lamivudine f'pazjenti b'HBeAg negattiv (mutant *pre-core*) u f'dawk li qed jingħataw fl-istess hin xi korsijiet ta' immunosoppressivi, inkluża l-kemjoterapija għall-kanċer huwa limitat. Lamivudine għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

### Monitoraġġ

Waq t li qed jirċievu l-kura b'Zeffix, pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment. Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati kull tliet xhur u f'pazjenti pożittivi għal HBeAg, dan għandu jiġi stmat kull sitt xhur.

### Ko-infezzjoni bl-HIV

Għal-kura ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkunu qegħdin jiġu ttrattati jew qed jippjanaw kura bil-lamivudine jew it-taħlita lamivudine/zidovudine, id-doża ta' lamivudine preskritta għall-infezzjoni ta' l-HIV għandha tibqa' kif inhi (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' anti-retrovirali oħra). Għal pazjenti ko-infettati bl-HIV mingħajr il-bżonn ta' terapija anti-retrovirali, hemm riskju ta' tibdil ta' l-HIV meta jintuża lamivudine wahdu għall-kura ta' l-epatite B kronika.

### Tehid tal-virus ta' l-epatite B

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar kif jittiehed il-virus ta' l-epatite B mill-fetu ta' l-omm fil-każ ta' nisa tqal li jkunu qed jieħdu lamivudine. Il-proċeduri normali rakkomandati dwar l-immunita' mill-virus ta' l-epatite B għat-tfal żgħar għandhom jiġu osservati.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li ma hemm ebda prova li t-terapija b'lamivudine tnaqqas ir-riskju li l-virus ta' l-epatite B jiġi jgħaddi lill-oħrajn u għalhekk, għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Zeffix m'għandux jittieħed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew prodotti mediċinali li fihom emtricitabine (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti ta' lamivudine ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### Eċċipjenti

#### *Sucrose*

Pazjenti li minhabba problemi ereditarji rari, ma jaqbilx magħhom il-fructose, jew li għandhom problema ta' assorbiment ta' glucose u galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Pazjenti diġabetiċi għandhom jiġu avżati li kull doża ta' soluzzjoni ti tittieħed mill-halq (100 mg = 20 ml) fiha 4 g ta' sucrose.

*Propyl parahydroxybenzoate u methyl parahydroxybenzoate* Is-soluzzjoni orali fiha propyl and methyl parahydroxybenzoate. Dawn il-prodotti jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (possibilmment ittardjati).

#### *Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih 58.8 mg ta' sodium għal kull 20 ml, ekwivalenti għal 2.9% tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Il-probabbiltà ta' effetti ħżiena metabolici hi baxxa minhabba metabolizmu limitat u t-tagħqid ta' proteini tal-plażma u t-tneħħija kważi totali mill-kliewi ta' sustanzi li ma nbidlux.

Lamivudine huwa fil-biċċa l-kbira eliminat bit-tnixxija katjonika organika attiva. Wieħed għandu jqijs il-possibiltà li ma jkunx jaqbel ma' prodotti mediċinali oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess ħin, partikolarment meta r-rotta ewlenija ta' minn fejn jitneħħew hi t-tnixxija attiva tal-kliewi minn ġo s-sistema ta' trasport katjonika organika eż. *trimethoprim*. Prodotti mediċinali oħra (eż. ranitidine, cimetidine) jitneħħew parzjalment b'dan il-mekkaniżmu u ġie muri li jaqblu ma' lamivudine.

Is-sustanzi li deħru li jitneħħew jew mill-passaġġ anjoniku organiku attiv, jew b'filtrazzjoni glomerulari x'aktarx li mhux se jkollhom interazzjonijiet klinici sinifikanti ma' lamivudine. L-amministrazzjoni ta' *trimethoprim/sulphamethoxazole* 160 mg/800 mg ziedet l-esponiment ta' lamivudine kważi b'40%. Il-lamivudine ma' kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika tat-*trimethoprim* jew tas-*sulphamethoxazole*. Madankollu, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment tal-kliewi, ma jkunx hemm bżonn li jinbidel id-dożaġġ ta' lamivudine.

Żieda diskreta ta'  $C_{max}$  (28%) ġiet osservata għal *zidovudine* meta jittieħed ma' lamivudine, biss l-esponiment ġenerali (AUC) ma tiddlitx sostanzjalment. Zidovudine ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine (ara sezzjoni 5.2).

Lamivudine m'għandu l-ebda effett farmakokinetiku ħazin ma' *alpha-interferon* meta dawn iż-żewġ prodotti mediċinali jittieħdu flimkien. Ma ġewx osservati xi interazzjonijiet klinici sostanzjalment ħżiena f'pazjenti li kienu qed jieħdu lamivudine flimkien ma' prodotti mediċinali



immunosuppressanti li jintużaw hafna (eż. *cyclosporin A*). Madankollu, studji formali fuq interazzjoniet għadhom ma sarux.

#### *Emtricitabine*

Minhabba similaritajiet, Zeffix m'għandux jingħata flimkien ma' analogi ohra ta' cytidine, bħal emtricitabine. Barra minn hekk, Zeffix m'għandux jittiehed ma' prodotti mediċinali ohra li fihom lamivudine (ara sezzjoni 4.4).

#### *Cladribine*

*In vitro* lamivudine jinibixxi l-fosforizzazzjoni intraċellulari ta' cladribine u b'hekk iwassal għal riskju potenzjali ta' telf tal-effikaċja ta' cladribine fil-każ li jittiehdu flimkien fl-ambjent kliniku. Xi sejbiet kliniċi ukoll jappoġġaw il-possibbiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine. Għalhekk, l-użu ta' lamivudine flimkien ma' cladribine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### *Sorbitol*

It-teħid tas-soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) ma' doża waħda ta' 300 mg (doża ta' kuljum għall-HIV fl-Adulti) ta' soluzzjoni orali ta' lamivudine rriżulta fi tnaqqis dipendenti fuq id-doża ta' 14 %, 32 %, u 36 % fl-esponiment ta' lamivudine ( $AUC_{\infty}$ ) u ta' 28 %, 52 %, u 55 % fis-Cmax ta' lamivudine fl-adulti. Fejn possibbli, evita l-għoti kroniku ta' Zeffix ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HBV meta t-teħid kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Studji fl-animali b'lamivudine wrew żieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fil-fniek iżda mhux fil-firien (ara sezzjoni 5.3). Intwera li fil-bnedmin isehh trasferiment ta' lamivudine mill-plaċenta.

Dejta disponibbli fil-bniedem mir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali li tirrapporta aktar minn 1000 riżultat mill-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat mit-tieni u t-tielet trimestru ta' esponiment fin-nisa tqal ma tindikax effett ta' malformazzjoni u effett fil-fetu/fit-tarbija tat-twelid. Inqas minn 1 % ta' dawn in-nisa ġew ikkurati għall-HBV, waqt li l-maġġoranza ġiet ikkurata għall-HIV f'doži oġhla u b'edikazzjonijiet konkomitanti ohra. Jekk ikun meħtieġ klinikament, Zeffix jista' jintuża waqt tqala.

F'dawk il-pazjenti li qed jingħataw kura b'lamivudine u sussegwentement joħorġu tqal, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li terġa' titfaċċa l-epatite kif iwaqqfu l-lamivudine.

### Treddigh

Ibbażat fuq aktar minn 200 par ta' omm u tarbija kkurati għall-HIV, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi li qed jerdgħu minn ommijiet kkurati għall-HIV huma baxxi hafna (anqas minn 4% tal-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-omm) u jonqsu progressivament għal-livelli li ma jistgħux jiġu mkejla meta t-trabi li qed jerdgħu jilhqu età ta' 24 ġimgha. L-ammont totali ta' lamivudine li jittiehed minn tarbija li qed terda' huwa baxx hafna u għalhekk x'aktarx li jwassal għal esponimenti li jkollhom effett antivirali taħt il-livell ottimu. Epatite B fl-omm mhix kontra-indikazzjoni għat-treddigh jekk it-tarbija tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, u m'hemm l-ebda evidenza li l-konċentrazzjoni baxxa ta'

lamivudine fil-halib tal-omm twassal għar-reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jerdgħu. Għalhekk it-treddigh jista' jiġi kkunsidrat f'ommijiet li jkunu qed iredgħu li jkunu qed jiġu kkurati b'lamivudine għall-HBV meta wieħed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-omm. Fejn minkejja profilassi xierqa ikun hemm trasmissjoni tal-HBV mill-omm, għandu jiġi kkunsidrat waqfien tat-treddigh biex jitnaqqas ir-riskju li jitfaċċaw fit-tarbija mutanti reżistenti għal lamivudine.

### Fertilità

Studji riproduttivi fl-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

### Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali varjabbli kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għall-analogi nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li telqa u għejja ġew irrappurtati waqt kura b'lamivudine. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' lamivudine jittieħdu in konsiderazzjoni dwar l-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-każi ta' reazzjonijiet avversi u anormalitajiet ta' laboratorju (bl-eċċezzjoni ta' żidiet ta' ALT u CPK, ara hawn taħt) kienu l-istess bħal bejn pazjenti li ħadu placebo u lamivudine. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati kienu telqa u għejja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġigh ħafif fil-gerżuma u t-tonsilli, uġigh ta' ras, skonfort fiż-żaq, u uġigh, dardir, rimettar u dijareja.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skond is-sistema, l-organu, il-klassi u l-frekwenza. Kategoriji ta' frekwenza jingħataw biss għal dawg ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li jkunu għallinqas possibilment ikkaġunati minn lamivudine. Il-frekwenzi huma definiti hekk: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

Il-kategoriji ta' frekwenza marbutin mar-reazzjonijiet avversi huma primarjament ibbażati fuq esperjenza minn provi kliniċi inkluż total ta' 1171 pazjent b'epatite B kronika li kienu qed jingħataw lamivudine b'doża ta' 100 mg.

<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	
Mhux magħruf	Tromboċitopenija
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Rari ħafna	Aċidożi lattika
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Rari	Angjoedima
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni ħafna	Żieda ta' ALT (ara sezzjoni 4.4)
Ġie rrapportat attakk qawwi ta' l-epatite, li titfaċċa fil-bidu b'żieda tas-serum ALT, waqt il-kura u wara li jitwaqqaf lamivudine. Il-biċċa l-kbira tal-każi kienu limitati fihom infushom, madankollu rarament ħafna ġew osservati xi fatalitajiet (ara sezzjoni 4.4).	
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni	Raxx, ħakk
<b>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</b>	
Komuni	Żieda ta' CPK
Komuni	Disturbi fil-muskoli, inklużi majalġja u bughawwieġ*
Mhux magħruf	Rabdomijolisi

\* Fi studji ta' Fażi III il-frekwenza osservata fil-grupp ta' kura b'lamivudine ma kienetx ikbar minn dik osservata fil-grupp tal-placebo

#### Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tad-dejta limitata fi tfal b'e'tà minn sentejn sa 17-il sena, ma kienx hemm kwistjonijiet ta' sikurezza ġodda identifikati meta mqabbla ma' adulti.

#### Popolazzjonijiet speċjali oħra

F'pazjenti nfettati bl-HIV, każi ta' infjammazzjoni tal-frixa u newropatija periferali (jew parestizja) ġew irrappurtati. F'pazjenti b'epatite B kronika ma ġietx innotata xi differenza fl-inċidenza ta' dawn il-każi bejn pazjenti li ħadu placebo u dawk li ħadu lamivudine.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Studji ta' każi akuti ta' doži flivelli qawwjin ħafna ta' lamivudine fl-annimali ma rriżultawx f'xi avvelenament ta' xi organu. Jeżisti xi tagħrif limitat dwar il-konsegwenzi akuti mit-teħid ta' doži eċċessivi mill-bniedem. Ma kien hemm ebda fatalitajiet, u l-pazjenti fiequ. Ma rriżultaw ebda sinjali speċifiċi wara t-teħid ta' doži eċċessivi bħal dawn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat, u jingħata trattament ta' sostenn kif meħtieġ. Billi l-lamivudine jippermetti dijalisi, fit-trattament ta' doża eċċessiva tista' tintuża dijalisi kontinwa tad-dem, għalkemm dan għadu ma ġiex studjat.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Antivirali għall-użu sistemiku, inibituri ta' *nucleoside* u *nucleotide reverse transcriptase*, Kodiċi ATC: J05AF05

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lamivudine huwa aġent antivirali attiv kontra l-virus ta' l-epatite B fil-linji kollha ta' ċelluli ttestjati u fl-animali infettati b'esperiment.

Lamivudine hu mmetabolizzat b'ċelluli infettati jew mhux infettati lid-derivattiv trifosfat (TP) li huwa l-forma attiva tat-tahlita parentali. In-nofs haġġa (half life) intraċellulari tat-trifosfat fil-*hepatocytes* hi ta' 17-19-il siegħa *in vitro*. Lamivudine-TP jaħdem bħala substrat għall-*polymerase* virali tal-HBV.

Il-formazzjoni ta' aktar DNA virali tiġi mblukkata bid-dhul ta' lamivudine-TP fil-katina u t-tmiem sussegwenti tal-katina.

Lamivudine-TP ma jfixkilx il-metaboliżmu *deoxynucleotide* ċellulari normali. Hu wkoll inibitur verament dgħajjed tad-DNA *polymerases* mammiferi alfa u beta. Barra minn hekk, lamivudine għandu ftit effett fuq il-kontenut ta' DNA f'ċelluli mammiferi.

Fl-analiżi ta' l-effetti possibbli tas-sustanza fuq struttura *mitokondrijali* u l-kontenut u l-funzjoni ta' DNA, lamivudine ma nstabx li kellu xi effetti serji ta' tossiċità. Għandu potenzjal baxx ferm biex inaqqas il-kontenut ta' DNA *mitochondrial*, ma jsirx parti permanenti ta' DNA *mitochondrial*, u ma jaħdimx bħala inibitur ta' *mitochondrial DNA polymerase gamma*.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Esperjenza f' pazjenti b' CHB pożittiv għall-HbeAg u mard kumpensat tal-fwied*: fi studji kkontrollati, sena waħda ta' terapija b' lamivudine żammet sostanzjalment ir-replikazzjoni ta' DNA tal-HBV {34-57% ta' pazjenti kellhom livelli taħt il-limiti li jitkejlu fl-*assay* (soluzzjoni Abbott Genostics *hybridization assay*, LLOD <1.6pg/ml)}, ġiebet għan-normal il-livell ta' ALT (40-72% ta' pazjenti), ikkaġunat serokonverżjoni tal-HbeAg (telf ta' DNA tal-HbeAg u skoperta ta' HbeAb b'telf ta' HBV DNA [b'*assay* konvenzjonali], 16-18% ta' pazjenti), tejjbet l-istoloġija (38-52% ta' pazjenti kellhom tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti fil-Knodell Histologic Activity Index [HAI]) u naqqset il-progress ta' fibrozi (f' 3-17% ta' pazjenti) u l-avanz għaċ-ċirrozi.

Meta t-trattament b' lamivudine tkompla għal sentejn oħra f' pazjenti li ma rnexxilhomx jiksbu serokonverżjoni tal-HbeAg fl-ewwel sena ta' l-istudji kontrollati, dan irriżulta f' aktar titjib fil-*bridging* tal-fibrozi. F' pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, 41/82 (50%) pazjent kellhom titjib fl-infjammazzjoni tal-fwied u 40/56 (71%) pazjent mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV kellhom titjib. Kien hemm titjib fil-*bridging* tal-fibrozi f' 19/30 (63%) pazjent mingħajr il-mutant YMDD u 22/44 (50%) pazjent bil-mutant. F' hamsa fil-mija (3/56) ta' pazjenti mingħajr il-mutant YMDD u f' 13% (11/82) ta' pazjenti bil-mutant YMDD l-infjammazzjoni tal-fwied marret għall-agħar meta pparagunata ma' kif kienet qabel it-trattament. F' 4/68 (6%) pazjent bil-mutant YMDD, kien hemm avanz għal ċirrozi, filwaqt li fl-ebda pazjent mingħajr il-mutant ma kien hemm avanz għal ċirrozi.

Fi studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti Asjatiċi (NUCB3018), ir-rata ta' serokonverzjoni tal-HBeAg u r-rata ta' normalizzazzjoni ta' l-ALT fl-aħħar tal-perijodu ta' ħames snin trattament kienet ta' 48% (28/58) u 47% (15/32) rispettivament. Is-serokonverzjoni ta' l-HBeAg żdiedet f'pazjenti b'livelli għoljin ta' ALT. 77% (20/26) ta' pazjenti bl' ALT ta' qabel it-trattament >2x ULN kellhom serokonverzjoni. Fl-aħħar tal-ħames snin, il-pazjenti kollha kellhom livelli ta' DNA tal-HBV li ma jitkejlux jew li kienu aktar baxxi meta mqabbla ma' livelli ta' qabel it-trattament.

Aktar riżultati mill-prova skont l-*istatus* tal-mutant YMDD huma miġbura f' Tabella 2.

**Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja 5 snin skond l-*istatus* ta' YMDD (Studju Asjaticu) NUCB3018**

<i>Status tal-mutant YMDD tal-HBV</i>	<b>Suġġetti, % (no.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Non-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>Serokonverzjoni tal-HBeAg</u></b>		
- Il-pazjenti kollha	38 (15/40)	72 (13/18)
- Linja bażi ALT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Linja bażi ALT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>HBV DNA ma jistax jiġi osservat</u></b>		
- Linja bażi <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Ġimgha 260 <sup>4</sup>	8 (2/25)	0
negattiv	92 (23/25)	100 (4/4)
pożittiv < linja bażi	0	0
pożittiv > linja bażi		
<b><u>Normalizzazzjoni ta' ALT</u></b>		
- Linja bażi normal	28 (11/40)	33 (6/18)
fuq in-normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Ġimgha 260 normal	46 (13/28)	50 (2/4)
fuq in-normal < linja bażi	21 (6/28)	0
fuq in-normal > linja bażi	32 (9/28)	50 (2/4)

5 Pazjenti meqjusa bħala mutant YMDD kienu dawk b' ≥5% mutant YMDD tal-HBV f' kwalunkwe sena tul il-perijodu ta' ħames snin. Pazjenti kkategorizzati bħala mingħajr il-mutant YMDD kienu dawk b' >95% HBV tat-tip selvaġġ f' kull sena tul il-perijodu ta' ħames snin ta' l-istudju.

6 Limitu ta' fuq tan-normal

7 Soluzzjoni Abbott Genostics hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/ml)

## 8 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml)

Data komparattiva skont l-*istatus* tal-YMDD kienet ukoll disponibbli għal assessjar istoloġiku imma sa tlett snin biss. F'pazjenti bil-mutant YMDD tal-HBV, 18/39 (46 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 9/39 (23 %) marru għal-agħar. F'pazjenti mingħajr il-mutant, 20/27 (74 %) kellhom titjib fl-attività nekro-infjammatorja u 2/27 (7 %) marru għal-agħar.

Wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, ir-rispons seroloġiku u t-titfija klinika ġeneralment jibqgħu wara li twaqqaf l-lamivudine. Madankollu, wiehed jista jirkadi wara li jkun hemm serokonverżjoni. Fi studju ta' tkompli fit-tul ta' pazjenti li kellhom serokonverżjoni qabel u waqqfu l-lamivudine, 39% tas-sugġetti marru lura viroloġikament wara żmien twil. Għalhekk, wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament biex wiehed ikun ċert li r-rispons seroloġiku u kliniku jibqa' tajjeb. F'pazjenti li ma jzommux rispons seroloġiku għal żmien twil, għandu jiġi kkunsidrat trattament mill-bidu b'lamivudine jew sustanza antivirali alternattiva biex jerga' jkun hemm kontroll kliniku tal-HBV.

F'pazjenti li baqgħu jiġu segwiti sa 16-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament fl-ewwel sena, żidiet fil-livelli ta' l-ALT ta' wara t-trattament kienu osservati iktar ta' spiss f'pazjenti li kienu ħadu l-lamivudine milli dawk tal-placebo. Paragun taż-żidiet fl-ALT ta' wara t-trattament bejn il-ġimgħa 52 u l-ġimgħa 68 f'pazjenti li ma baqgħux jiehdu l-lamivudine fil-ġimgħa 52 u pazjenti fl-istes studji li kienu ħadu placebo matul il-kors tat-trattament kollu jidher fit-Tabella 3. Kien hemm proporzjon baxx ta' pazjenti li kellhom żidiet fl-ALT wara t-trattament flimkien ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin u dan kien simili f'pazjenti fuq lamivudine jew fuq placebo.

**Tabella 3: Żidiet fl-ALT ta' Wara t-Trattament f'Żewġ Studji Kkontrollati bil-Placebo f'Adulti**

Valur Mhux Normali	Pazjenti b'żidiet ta' ALT/ Pazjenti b'osservazzjonijiet*	
	Lamivudine	Placebo
ALT ≥ 2 x valur linja bażi	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ 3 x valur linja bażi <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ 2 x valur linja bażi u ALT assolut > 500 IU/L	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 x valur linja bażi; u bilirubin > 2 x ULN and ≥ 2 x valur linja bażi	1/137 (0.7 %)	1/116 (0.9 %)

\*Kull pazjent jista' jkun irrapprezentat f'kategorija waħda jew iżjed.

<sup>†</sup> Paragunabbli ma' tossicità ta' Grad 3 skont kriterji modifikati tal-WHO  
ULN=il-limitu ta' fuq tan-normal.

### *Esperjenza f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeA*

L-ewwel tagħrif jindika li l-effikaċja ta' lamivudine f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg tixbah dik f'pazjenti b'CHB pozittiv għall-HbeAg, b'71% ta' pazjenti fejn tbaxxa l-HBV DNA għal taħt il-limitu ta' *detection* ta' l'*assay*, 67% normalizzazzjoni ta' ALT u 38% b'titjib ta' HAI wara sena ta' trattament. Meta twaqqaf il-lamivudine, il-maġġoranza tal-pazjenti (70%) reggħet tfaċċat ir-replikazzjoni tal-virus.

Hemm tagħrif minn studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti negattivi għall-HbeAg (NUCAB3017) li rċevew trattament b'lamivudine. Wara sentejn ta' trattament f'dan l-istudju, kien hemm normalizzazzjoni ta' ALT u HBV DNA li ma jkunx osservat f' 30/69 (43 %) u 32/68 (47 %) pazjent rispettivament u titjib fl-iskore nekro-infjammatorju f' 18/49 (37 %) pazjent. F'pazjenti

mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV, 14/22 (64 %) urew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 1/22 (5 %) pazjent mar għall-aġġar meta mqabbel ma' qabel ma mbeda t-trattament. F'pazjenti bil-mutant, 4/26 (15 %) pazjenti wrew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 8/26 (31 %) pazjenti marru għall-aġġar meta mqabbla ma' qabel ma mbeda t-trattament. Ma kienx hemm pazjenti fl-ebda grupp li kellhom ċirrozi.

*Frekwenza tal-ħruġ tal-mutant YMDD tal-HBV u l-effett fuq ir-rispons tat-trattament*

Monoterapija bil-lamivudine twassal għas-selezzjoni tal-mutant YMDD tal-HBV f' bejn wieħed u ieħor 24% ta' pazjenti wara sena ta' terapija u din tiżdied għal 69% wara 5 snin ta' terapija. L-iżvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV huwa assoċjat, f'xi pazjenti, ma' rispons imnaqqas għat-trattament, kif muri mil-livell oġġla ta' HBV DNA u ta' ALT meta mqabbel mal-livelli ta' waqt it-terapija ta' qabel, mis-sinjali u s-sintomi avanzati tal-mard tal-fwied u/jew is-sejbiet nekro-infjammatorji epatiċi li sejrjn għall-aġġar. Minħabba r-riskju tal-mutant YMDD tal-HBV, iż-żamma ta' monoterapija b'lamivudine mhijiex adatta għal pazjenti b'HBV DNA traċċabbli fis-serum fi żmien jew wara 24 ġimġha ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju *double-blind* f'pazjenti b'CHB bil-mutant YMDD tal-HBV u b'mard ikkumpensat tal-fwied (NUC20904), b'rispons viroloġiku u bijokimiku għal lamivudine mnaqqas (n=95), iż-żieda ta' adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum flimkien ma' terapija b'lamivudine 100mg għal 52 ġimġha rriżulta f'nuqqas medju fl-HBV DNA ta' 4.6 log<sub>10</sub> kopji/ml meta komparat ma' zieda medja ta' 0.3 log<sub>10</sub> kopji/ml f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija. Il-livell ta' ALT ġie għan-normal f'31 % (14/45) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kkombinata meta komparat ma' 6 % (3/47) li kienu qed jirċievu lamivudine wahdu. Soppresjoni virali nżammet (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' kura sa ġimġha 104 bil-pazjenti jibqgħu jkollhom titjib kontinwu fir-risponsi viroloġiċi u bijokimiċi.

Fi studju retrospettiv biex jiġu ddeterminati l-fatturi assoċjati mad-dehra ta' HBV DNA, 159 pazjent asjatiku pożittivi għal HBeAg kienu kkurati b'lamivudine u segwiti għal perijodu medjan ta' kważi 30 xahar. Dawk b'livelli ta' HBV DNA oġġla minn 200 kopja/mL wara 6 xhur (24 ġimġha) ta' terapija b'lamivudine kellhom ċans ta' 60% li jiżviluppaw il-mutant YMDD meta mqabbel ma' 8% ta' dawk b'livelli ta' HBV DNA inqas minn 200 kopja/mL wara 24 ġimġha ta' terapija b'lamivudine. Ir-riskju li jiżviluppa l-mutant YMDD kien ta' 63% kontra 13% b'limitu ta' 1000 copies/ml (NUCB3009 u NUCB3018).

*Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied*

Studji kontrollati bi placebo ġew meqjusa mhux addattati għal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, u għalhekk ma sarux. Fi studji mhux kontrollati, meta lamivudine inġhata qabel u waqt trapjant, deher trażżin effettiv ta' HBV DNA u normalizzazzjoni ta' ALT. Meta tkomplet il-kura b'lamivudine wara trapjant kien hemm tnaqqis ta' re-infezzjoni tal-graft bl-HBV, zieda ftelf ta' HbsAg u fuq rata ta' sena ta' sopravivenza ta' 76-100%.

Kif kien maħsub minħabba l-immunosuppression konkomitanti, ir-rata tal-mutant YMDD tal-HBV li bdiet titfaċċa wara 52 ġimġha ta' trattament kienet akbar (36%-64%) f'dawk bi trapjant tal-fwied milli f'pazjenti immunokompetenti b'CHB (14%-32%).

Erbgħin pazjent (negattivi għal HBeAg jew pożittivi għal HBeAg) b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew b'HBV li reġa' tfaċċa wara trapjant tal-fwied u bil-mutant YMDD daħlu wkoll f'parti *open label* tal-istudju NUC20904. Żjieda ta' 10 mg adefovir dipivoxil darba kuljum ma' terapija kontinwa ta' lamivudine 100mg għal 52 ġimġha wasslet għal tnaqqis medjan f'HBV DNA ta' 4.6 log<sub>10</sub> kopji/ml. Wara sena ta' terapija kien osservat ukoll titjib fil-funzjoni tal-fwied. Dan il-

grad ta' soppressjoni virali inżamm (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' kura sa ġimgħa 104 u l-bieċa l-kbira tal-pazjenti kellhom titjib fil-markaturi tal-funzjoni tal-fwied u komplew jiksbu benefiċċju kliniku.

#### *Esperjenza f'pazjenti b'CHB b'fibrozi fi stat avanzat u b'ċirrozi*

Fi studju kkontrollat bi placebo f'651 pazjent bl-epatite B kronika kkompensata klinikament u b'fibrozi jew ċirrozi konfermati istoloġikament, trattament b'lamivudine (tul ta' żmien medju 32 xahar) naqqas sinifikament ir-rata ta' l-iżvilupp totali tal-marda (34/436, 7.8 % għal lamivudine kontra 38/215, 17.7 % għal placebo,  $p=0.001$ ), u dan intwera bi tnaqqis sostanzjali fil-proporzjon ta' pazjenti b'żieda fil-Child-Pugh scores (15/436, 3.4 % kontra 19/215, 8.8 %,  $p=0.023$ ) jew dawk li żviluppaw karċinoma epatoċellulari (17/436, 3.9 % kontra 16/215, 7.4 %,  $p=0.047$ ). Ir-rata ta' l-iżvilupp totali tal-marda fil-grupp tal-lamivudine kienet oġġla f'dawk is-suġġetti bil-mutant YMDD tal-HBV DNA li jista' jiġi osservat (23/209, 11 %) meta mqabbla ma' dawk mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV li jista' jiġi osservat (11/221, 5 %). Madankollu, l-iżvilupp tal-marda f'suġġetti b'YMDD fil-grupp tal-lamivudine kien anqas mill-iżvilupp tal-marda fil-grupp placebo (23/209, 11 % kontra 38/214, 18 % rispettivament). Serokonverżjoni ta' HBeAg ikkonfermata seħhet f'47 % (118/252) ta' suġġetti li rċevew trattament b'lamivudine u 93 % (320/345) ta' suġġetti li kienu qed jirċievu lamivudine saru negattivi għal HBV DNA (VERSANT [verżjoni 1], bDNA assay, LLOD < 0.7 MEq/ml) waqt l-istudju.

#### *Esperjenza fit-tfal u adolexxenti*

Lamivudine ingħata lil tfal u adolexxenti b'CHB ikkompensat fi studju kkontrollat bi placebo f'286 pazjenti bejn sentejn u 17-il sena. Din il-popolazzjoni kienet magħmula primarjament minn tfal b'epatite B minima. Doża ta' 3 mg/kg kuljum (sa massimu ta' 100 mg kuljum) intużat fi tfal bejn is-sentejn u l-11-il sena u doża ta' 100 mg darba kuljum f'adolexxenti ta' minn 12-il sena 'l fuq. Din id-doża trid tiġi sostanzjata aktar. Id-differenza bejn ir-rati ta' serokonverżjoni (telf ta' HBV DNA bi skoperta ta' HbcAb) bejn placebo u lamivudine ma kienitx statistikament sinifikanti f'din il-popolazzjoni (ir-rati wara sena kienu 13% (12/95) għal placebo kontra 22% (42/191) għal lamivudine;  $p=0.057$ ). L-inċidenza tal-mutant YMDD tal-HBV kienet simili għal dik osservata fl-adulti u kienet tvarja bejn 19% (31/166) fil-ġimgħa 52 sa 45% (53/118) f'pazjenti li baqgħu kontinwament fuq it-trattament għal 24 xahar.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Lamivudine hu assorbit sew mill-parti gastro-intestinali, u l-biodisponibilità ta' lamivudine li jittieħed mill-ħalq minn adulti hi normalment bejn 80% u 85%. Wara li din il-medicina tkun ittieħdet mill-ħalq, il-ħin medju għal koncentrazzjonijiet massimi ( $t_{max}$ ) ta' serum hu bejn wieħed u iehor ta' 1.1-1.5  $\mu\text{g/ml}$  u l-livelli t'isfel kienu 0.015-0.020  $\mu\text{g/ml}$ .

It-teħid ta' lamivudine ma' l-ikel irriżulta f'dewmien ta'  $t_{max}$  u ta'  $C_{max}$  aktar baxx (tnaqqas sa 47%). Madankollu, l-ammont (bażat fuq l-AUC) ta' lamivudine assorbit ma ġiex influwenzat, għalhekk lamivudine jista' jittieħed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

### Distribuzzjoni

Studji ta' ġol-vini juru li l-volum medju ta' distribuzzjoni hu 1.3 l/kg. Lamivudine juri farmakokinetika lineari fuq il-medda ta' dozi terapewtiċi u juri rabta baxxa ta' proteina tal-plażma għall-albumina.



Tagħrif limitat juri li lamivudine jidhol fis-sistema ċentrali nervuża (CNS) u jilhaq il-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Il-proporzjon medju ta' koncentrazzjoni ta' CSF/serum ta' lamivudine għal minn sagħtejn sa erba' siegħat wara li tittiehed kien bejn wiehed u ieħor ta' 0.12.

### Bijotrasformazzjoni

Lamivudine jitneħħa prinċipalment permezz ta' tnixxija mill-kliewi ta' sustanza mhux mibdula. Ftit hemm probabbiltà ta' azzjoni metabolika reċiproka mal-lamivudine minhabba l-okkorrenza baxxa (5-10%) ta' metabolizmu tal-fwied u t-tagħqid baxx tal-proteina fil-plażma.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mis-sistema ta' lamivudine hi bejn wiehed u ieħor ta' 0.3 l/h/kg. In-nofs hajja (half life) tat-tneħħija osservata hi minn 5 sa 7 siegħat. Il-biċċa l-kbira ta' lamivudine titneħħa bla timbidel fl-awrina b'filtrazzjoni glomerulari u bi tneħħija attiva (is-sistema organika ta' trasport katjoniku). It-tneħħija ta' 70% ta' lamivudine issir mill-kliewi.

### Popolazzjonijiet Speċjali

Studji fuq pazjenti b'mard fil-kliewi juri li t-tneħħija ta' lamivudine hi affettwata minn kliewi li ma jiffunzjonawx tajjeb. Tnaqqis tad-doża hu meħtieġ f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min (ara sezzjoni 4.2)

Il-farmakokinetika ta' lamivudine ma tintlaqatx ħażin mill-mard tal-fwied. Tagħrif limitat minn pazjenti li jkun qed jagħmlu trapjant tal-fwied juri li mard tal-fwied ma tantx għandu effett fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine sakemm ma jkunx hemm ukoll mard tal-kliewi.

F'pazjenti anzjani il-profil farmakokinetiku ta' lamivudine jindika li l-avanz fl-età bin-nuqqas li jgħib fil-funzjoni tal-kliewi m'għandux xi effetti partikolari fuq l-esponiment ta' lamivudine, ħlief f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

It-teħid ta' lamivudine f'dozi kbar fi studji dwar tossiċità fl-annimali ma wera ebda tossiċità serja ta' xi organi. Fl-ogħla livelli ta' dożaġġ, dehru xi effetti żgħar fuq indikaturi tal-funzjoni tal-fwied u l-kliewi flimkien ma' xi tnaqqis fil-piżijiet tal-fwied. It-tnaqqis ta' eritrociti u ta' newtrofili ġew identifikati bħala l-effetti l-iktar probabbli ta' rilevanza klinika. Dawn il-każi rarament dehru fi studji kliniċi.

Lamivudine ma kienx mutageniku f'testijiet ta' batterji, biss bħal hafna analogi *nucleosidi* wera attivita' f'analizi ċitogenetika *in vitro* u f'analizi ta' limfoma fil-ġurdien. Lamivudine ma kienx ġenotossiku *in vivo* f'dozi li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' plazma 60-70 darba iktar mill-livelli ta' plazma klinikament antiċipati. Billi l-attivita' mutagenika ta' lamivudine ma setgħetx tiġi kkonfermata b'testijiet *in vitro*, jista' jiġi konkluz li lamivudine m'għandux ikun ta' riskju ġenotossiku għal pazjenti li jkun qed jiehduh.

Studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali ma wrewx evidenza ta' effetti teratoġeniku u ma wrew l-ebda effetti fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara. Lamivudine għandu effetti letali kmieni fl-iżvilupp ta' l-embriju meta ingħata lil fniek waqt it-tqala meta dawn ġew esposti għal livell

komparabbli ma' dak fil-bniedem, imma ma kellux dan l-effett fil-far anke meta dan ġie espost għal livell fid-demm ogħli hafna.

Ir-riżultati ta' studji karcinogeniċi fit-tul ta' lamivudine fi ġrieden kbar u zġhar ma wrewx potenzjal karcinogeniku.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sucrose (20 % w/v)  
Methyl parahydroxybenzoate (E218)  
Propyl parahydroxybenzoate (E216)  
Citric acid (anhydrous)  
Propylene glycol  
Sodium citrate  
Ingredjent artifiċjali b'toġhma tal-frawli  
Ingredjent artifiċjali b'toġhma tal-banana  
Ilma ppurifikat

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: xahar

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kaxxa tal-kartun li fiha 240 ml lamivudine ġo flixxun abjad u opak magħmul minn polyethylene ta' densita' għolja (HDPE), b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Il-pakkett fih ukoll adapter-applikatur tal-polyethylene, u applikatur ta' 10ml biex magħmul minn miżura ta' kapacita' tal-polyethylene (bil-gradwazzjonijiet tal-ml) u planger tal-polyethylene.

L-applikatur orali huwa pprovdut għal kejl preċiż tad-doża preskritta tas-soluzzjoni orali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/114/003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Lulju 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2014

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pillola miksija b'rita:

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

Soluzzjoni li tittiehed mill-ħalq:

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat

## B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabli

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PILLOLI : kaxxa ta' 28 pillola, kaxxa ta' 84 pillola**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zeffix 100 mg pilloli miksijin b'rita  
lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għal użu mill-ħalq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/114/001 28 pillola  
EU/1/99/114/002 84 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

zeffix 100mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI: kaxxa ta' 28 pillola, kaxxa ta' 84 pillola**

**1. ISEM TAL- PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Zeffix 100 mg  
lamivudine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHAS-SOLUZZJONI LI TITTIEHED MILL-HALQ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zeffix soluzzjoni ta' 5 mg/ml li tittiehed mill-halq  
lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml tas-soluzzjoni li tittiehed mill-halq fih 5 mg lamivudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih fost oħrajn:  
Zokkor (sucrose), sodium, propylene glycol (E1520), priservattivi: methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate (E216)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kull flixxun fih 240 ml ta' soluzzjoni li tittiehed mill-halq  
Il-pakkett fih applikatur orali.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Armih wara xahar li jkun infetaħ għall-ewwel darba

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/114/003

**13. NUMRU TAL- LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

zeffix 5mg/mL

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN GHAS-SOLUZZJONI LI TITTIEHED MILL-HALQ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zeffix soluzzjoni ta' 5 mg/ml li tittiehed mill-ħalq  
lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml tas-soluzzjoni li tittiehed mill-ħalq fih 5 mg lamivudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih fost oħrajn:  
Zokkor (sucrose), sodium, propylene glycol (E1520), priservattivi: methyl parahydroxybenzoate (E 218) u propyl parahydroxybenzoate (E216)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kull flixkun fih 240 ml ta' soluzzjoni li tittiehed mill-ħalq

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Armih wara xahar li jkun infetaħ għall-ewwel darba

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/114/003

**13. NUMRU TAL- LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

zeffix 5 mg/ml

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zeffix 100 mg pilloli miksijin b'rita lamivudine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Zeffix
3. Kif għandek tiehu Zeffix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zeffix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Zeffix hija lamivudine.

#### Zeffix jintuża biex jikkura infezzjoni fit-tul (kronika) tal-epatite B fl-adulti.

Zeffix huwa medicina antivirali li trażżan il-virus tal-epatite B u tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri *nucleoside analogue reverse transcriptase (NRTIs)*.

L-Epatite B hu virus li jinfetta l-fwied, jikkawża infezzjoni fit-tul (kronika), u jista' jwassal għal ħsara fil-fwied. Zeffix jista' jintuża f'persuni li għandhom ħsara fil-fwied, li madankollu xorta jiffunzjona b'mod normali (ħsara fil-fwied ikkumpensata) kif ukoll flimkien ma' medicini oħrajn f'persuni li għandhom ħsara fil-fwied u dan ma jiffunzjonax kif suppost (ħsara fil-fwied mhix ikkumpensata).

Il-kura b'Zeffix tista' twassal għal tnaqqis tal-virus ta' l-epatite B minn go fik. Dan għandu jwassal għal tnaqqis ta' ħsara fil-fwied u titjib fil-funzjoni tal-fwied. Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Zeffix bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effettività tal-kura tiegħek permezz ta' testijiet tad-demem regolari.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Zeffix

#### Tiehux Zeffix

- jekk inti **allergiku** għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan jgħodd għalik.



### Twissijiet u prekawzjonijiet

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Zeffix jew mediċini simili oħra huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Jeħtieg li tkun konxju tar-riskji żejda:

- jekk qatt kellek tipi oħra ta' **mard tal-fwied**, bħal epatite Ċ
- jekk għandek hafna **piż żejded** (speċjalment jekk inti mara).

→ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik.** Jista' jkollok bżonn visti ekstra, inkluż testijiet tad-demmm, waqt li tkun qed tiehu il-medikazzjoni tiegħek. **Ara Sezzjoni 4** għal aktar informazzjoni dwar ir-riskji.

**Tieqafx tiehu Zeffix** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, għax tista' turriskja li l-marda tiegħek bl-epatite B tmurlek għall-aġħar. Meta tieqaf tiehu Zeffix it-tabib tiegħek jibqa' jimmonitorjak mill-anqas għal erba' xhur biex jara jkunx hemm xi problemi. Dan ifisser li jkollu jeħodlok kampjuni tad-demmm biex jiċċekkja dwar enzimi b'livelli miżjudin fil-fwied li jistgħu jindikaw xi mard fil-fwied. Ara sezzjoni 3 għal iktar informazzjoni fuq kif tiehu Zeffix.

### Ipprotegi persuni oħra

Infezzjoni tal-epatite B tinfirex permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni, jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat (per eżempju, b'self ta' labar għall-injezzjoni). Zeffix mhux se jwaqqfek milli tghaddi l-infezzjoni tal-epatite B lil persuni oħra. Biex tipprotegi persuni oħra milli jiġu infettati bl-epatite B:

- **Uża kondom** meta jkollok sess orali jew penetrattiv.
- **Turriskja trasferiment ta' demm** - per eżempju, issellifx siringi.

### Mediċini oħra u Zeffix

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu xi mediċina ġdida waqt li tkun qed tiehu Zeffix.

### Dawn il-mediċini m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Zeffix:

- mediċini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
- mediċini oħra li fihom lamivudine, li jintużaw għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV** (xi kultant imsejjah virus tal-AIDS)
- emtricitabine jintuża għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV** jew tal-epatite B
- cladribine, jintuża għall-kura ta' **lewkimja taċ-ċellula sufija**

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi kkurat bi kwalunkwe wiehed minn dawn.**

### Tqala

Jekk inti tqala, jekk inti taħseb li hrigt tqala, jew jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Zeffix waqt it-tqala tiegħek.

Twaqqafx Zeffix bla ma tghid lit-tabib.

### Treddigh

Zeffix jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda':

→ **Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zeffix.**

### Sewqan u thaddim ta' magni

Zeffix jista' jgħieghlek thossok għajjien/a, u dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew th addem magni.

### **Zeffix fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

### **3. Kif għandek tiehu Zeffix**

**Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.** Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek**

Zeffix jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-epatite B tiegħek. Għandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex tikkontrolla l-infezzjoni u twaqqaf il-marda milli tmur għall-agħar.

➔ **Zomm kuntatt mat-tabib tiegħek, u tieqafx tiehu Zeffix** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

#### **Kemm għandek tiehu**

**Id-doża tas-soltu ta' Zeffix hija pillola waħda (100 mg lamivudine) darba kuljum.**

It-tabib tiegħek għandu mnejn jippreskrivi doża aktar baxxa jekk għandek problemi bil-kliewi tiegħek. Soluzzjoni orali ta' Zeffix hija disponibbli għall-persuni li għandhom bżonn doża aktar baxxa mis-soltu, jew li ma jistgħux jiehdu pilloli.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan japplika għalik.**

Jekk diġà qed tiehu xi medicina oħra li fiha lamivudine għall-infezzjoni tal-HIV, it-tabib tiegħek se jkompli jikkurak bid-doża l-għolja, (ġeneralment 150 mg darbtejn kuljum), għax id-doża ta' lamivudine f'Zeffix (100 mg) mhux biżżejjed biex tikkura infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel il-kura tal-HIV tiegħek, l-ewwel tiddiskuti din il-bidla mat-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola shiħa, ma' ftit ilma. Zeffix jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

#### **Jekk tiehu aktar Zeffix milli suppost**

Jekk bi żball tiehu aktar Zeffix milli għandek bżonn mhux probabbli li se joħloq xi problemi serji. Jekk bi żball tiehu ż-żejjed, għid lit-tabib jew lill-ispizjar, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi spatar qrib għal xi parir li tkun teħtieġ.

#### **Jekk tinsa tiehu Zeffix**

Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Wara kompli l-kura tiegħek bħal qabel. Tiehux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

#### **Tieqafx tiehu Zeffix**

M'għandekx tieqaf tiehu Zeffix mingħajr ma tgħid lit-tabib tiegħek. Hemm riskju li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar (*ara sezzjoni 2*). Meta tieqaf tiehu Zeffix it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak għal mill-inqas erba' xhur biex jiċċekkja għal xi problemi. Dan ifisser li se jehodlok xi kampjuni tad-demmi biex jiċċekkja għal xi livelli elevati ta' enzimi tal-fwied, li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied.

#### 4. Effetti sekundarji possibli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fi provi klinici dwar Zeffix, l-effetti sekundarji li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu għeja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġiġħ hafif tal-griżmejn, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-istonku u uġiġħ, dardir, rimettar u dijarea, żieda fl-enzimi tal-fwied u fl-enzimi prodotti mill-muskoli (ara hawn taht).

##### Reazzjoni allergika

Dawn huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000). Sinjali jinkludu:

- nefha fl-għajnejn, fil-wiċċ jew fix-xofftejn
- diffikultà biex tibra' jew tieħu n-nifs

→ **Ikkuntattja tabib immedjatament** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Waqqaf it-tehid ta' Zeffix.**

##### Effetti sekundarji maħsuba li huma kkawżati minn Zeffix

**Effett sekundarju komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10) li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- żieda fil-livell ta' xi enzimi tal-fwied (*transaminases*), li jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni jew hsara fil-fwied.

**Effett sekundarju komuni** (dan jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10) huwa:

- bughawwieġ u uġiġħ fil-muskoli
- raxx fil-ġilda jew urtikarja fil-ġisem, ikun fejn ikun

**Effett sekundarju komuni** li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- żieda fil-livell ta' enzima magħmula fil-muskoli (*creatine phosphokinase*) li jista' jkun sinjal li tessut tal-ġisem għandu l-hsara.

**Effett sekundarju rari hafna** (dan jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10,000) huwa:

- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demmm).

##### Effetti sekundarji oħra

Effetti sekundarji oħra seħħew f'numru żgħir hafna ta' persuni imma l-frekwenza eżatta tagħhom m'hijiex magħrufa

- hsara fit-tessut tal-muskolu
- irkadar ta' mard tal-fwied wara li jitwaqqaf Zeffix jew waqt it-trattament jekk il-virus tal-epatite B jsir rezistenti għal Zeffix. F'xi pazjenti dan jista' jikkawża l-mewt.

Effett sekundarju li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli involuti fit-tagħqid tad-demmm (*tromboċitopenija*).

##### Jekk ikollok xi effetti sekundarji

→ **Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.** Dan jinkludi xi effetti sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

##### Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżża f' Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Zeffix**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-pilloli u fuq l-istrixxi.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Zeffix**

Is-sustanza attiva hija lamivudine. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine.

Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, polysorbate 80, synthetic yellow u red iron oxide.

### **Kif jidher Zeffix u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Zeffix miksijin b'rita jinbiegħu fi folji li juru jekk ikunu mimsusin u li jkun fihom 28 jew 84 pillola. Għandhom forma ta' kapsula u ta' lewn *butterscotch* (kannella ċar), ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mnaqqxa bi "GX CG5" fuq naħa waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli fil-pajjiż tieghek.

### **Il-Manifattur**

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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](mailto:diam@gsk.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

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

**Slovenija**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zeffix 5 mg/ml Soluzzjoni li tittiehed mill-halq lamivudine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Zeffix
3. Kif għandek tiehu Zeffix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zeffix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Zeffix hija lamivudine.

#### Zeffix jintuża biex jikkura infezzjoni fit-tul (kronika) tal-epatite B fl-adulti.

Zeffix huwa medicina antivirali li trażżan il-virus tal-epatite B u tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri *nucleoside analogue reverse transcriptase (NRTIs)*.

L-Epatite B hu virus li jinfetta l-fwied, jikkawża infezzjoni fit-tul (kronika), u jista' jwassal għal ħsara fil-fwied. Zeffix jista' jintuża f'persuni li għandhom ħsara fil-fwied, li madankollu xorta jiffunzjona b'mod normali (ħsara fil-fwied ikkumpensata) kif ukoll flimkien ma' medicini oħrajn f'persuni li għandhom ħsara fil-fwied u dan ma jiffunzjonax kif suppost (ħsara fil-fwied mhix ikkumpensata).

Il-kura b'Zeffix tista' twassal għal tnaqqis tal-virus ta' l-epatite B minn go fik. Dan għandu jwassal għal tnaqqis ta' ħsara fil-fwied u titjib fil-funzjoni tal-fwied. Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Zeffix bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effettività tal-kura tiegħek b'testijiet tad-demem regolari.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Zeffix

##### Tiehux Zeffix

- jekk inti **allergiku** għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

➔ **Içcekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan jgħodd għalik.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Zeffix jew mediċini simili oħra huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Jehtieg li tkun konxju tar-riskji żejda:

- jekk qatt kellek tipi oħra ta' **mard tal-fwied**, bħal epatite Ċ
- jekk għandek hafna **piż żejded** (speċjalment jekk inti mara).

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik.** Jista' jkollok bżonn visti ekstra, inkluż testijiet tad-demmm, waqt li tkun qed tiehu il-medikazzjoni tiegħek. **Ara Sezzjoni 4** għal aktar informazzjoni dwar ir-riskji.

**Tieqafx tiehu Zeffix** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, għax tista' ttriskja li l-marda tiegħek bl-epatite B tmurlek għall-aġħar. Meta tieqaf tiehu Zeffix it-tabib tiegħek jibqa' jimmonitorjak mill-anqas għal erba' xhur biex jara jkunx hemm xi problemi. Dan ifisser li jkollu jeħodlok kampjuni tad-demmm biex jiċċekkja dwar enzimi b'livelli miżjudin fil-fwied li jistgħu jindikaw xi mard fil-fwied. Ara sezzjoni 3 għal iktar informazzjoni fuq kif tiehu Zeffix.

### Ipproteġi persuni oħra

Infezzjoni tal-epatite B tinfirex permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni, jew permezz ta' trasferiment ta' demm infettat (per eżempju, b'self ta' labar għall-injezzjoni). Zeffix mhux se jwaqqfek milli tghaddi l-infezzjoni tal-epatite B lil persuni oħra. Biex tippoteġi persuni oħra milli jiġu infettati bl-epatite B:

- **Uża kondom** meta jkollok sess orali jew penetrattiv.
- **Tirriskja trasferiment ta' demm** - per eżempju, issellifx siringi.

### Mediċini oħra u Zeffix

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu xi mediċina ġdida waqt li tkun qed tiehu Zeffix.

### Dawn il-mediċini m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Zeffix:

- mediċini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
- mediċini oħra li fihom lamivudine, li jintużaw għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV** (xi kultant imsejjah virus tal-AIDS)
- emtricitabine jintuża għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV** jew tal-epatite B)
- cladribine, jintuża għall-kura ta' **lewkimja taċ-ċellula sufija**

➔ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi kkurat bi kwalunkwe wiehed minn dawn.**

### Tqala

Jekk inti tqala, jekk inti taħseb li hrigt tqala, jew jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Zeffix waqt it-tqala tiegħek. Twaqqafx Zeffix bla ma tghid lit-tabib.

### Treddigh

Zeffix jista' jgħaddi fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda':

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tiehu Zeffix.

### Sewqan u thaddim ta' magni



Jista' jgiegħlek thossok għajjen/a, u dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

➔ M'għandekx issuq jew thaddem magni sakemm m'intix żgur li m'intix affettwat/a.

### **Zeffix fih zokkor, preservattivi, propylene glycol u sodium**

Jekk inti dijabetiku, jekk jogħġbok innota li kull doża ta' Zeffix (100 mg = 20 ml) fiha 4 g ta' sucrose.

Zeffix fih sucrose. Jekk ġejt mgħarraf mit-tabib tiegħek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zeffix. Sucrose jista jkun ta' ħsara għas-snien.

Zeffix fih preservattivi (*Parahydroxybenzoates*) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jkunu ttardjati)

Din il-medicina fiha 400 mg ta' propylene glycol f'20 ml.

Din il-medicina fiha 58.8 mg ta' sodium (komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'20 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 2.9 % tat-teħid massimu ta' sodium rakkomandat fid-dieta ta' kuljum għal adult.

### **3. Kif għandek tiehu Żeffix**

**Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.** Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek**

Zeffix jgħin biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-epatite B tiegħek. Għandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex tikkontrolla l-infezzjoni u twaqqaf il-marda milli tmur għall-agħar.

➔ **Żomm kuntatt mat-tabib tiegħek, u tieqafx tiehu Zeffix** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

#### **Kemm għandek tiehu**

**Id-doża tas-soltu ta' Zeffix hija 20 ml (100 mg lamivudine) darba kuljum.**

It-tabib tiegħek għandu mnejn jippreskrivi doża aktar baxxa jekk għandek problemi bil-kliewi tiegħek.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Jekk diġà qed tiehu xi medicina oħra li fiha lamivudine għall-infezzjoni tal-HIV, it-tabib tiegħek se jkompli jikkurak bid-doża l-għolja, (ġeneralment 150 mg darbtejn kuljum), għax id-doża ta' lamivudine f'Zeffix (100 mg) mhux biżżejjed biex tikkura infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel il-kura tal-HIV tiegħek, l-ewwel tiddiskuti din il-bidla mat-tabib tiegħek.

Zeffix jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

**Ara d-dijagramma u l-istruzzjonijiet wara sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett għal tagħrif dwar kif tkejjel u tiehu doża ta' mediċina.**

#### **Jekk tiehu aktar Zeffix milli suppost**

Jekk bi żball tiehu aktar Zeffix milli għandek bżonn mhux probabbli li se johloqlok xi problemi serji. Jekk bi żball tiehu żżejjed, għid lit-tabib jew lill-ispizjar, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi sptar qrib għal xi parir li tkun teħtiegħ.

#### **Jekk tinsa tiehu Zeffix**

Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Wara kompli l-kura tiegħek bħal qabel. Tieħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

#### **Tieqafx tiehu Zeffix**

M'għandekx tieqaf tiehu Zeffix mingħajr ma tgħid lit-tabib tiegħek. Hemm riskju li l-epatite tiegħek tmur għall-aġar (*ara sezzjoni 2*). Meta tieqaf tiehu Zeffix it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak għal mill-inqas erba' xhur biex jiċċekkja għal xi problemi. Dan se jfisser teħid ta' kampjuni tad-demem biex jiċċekkja għal xi livelli elevati ta' enzimi tal-fwied, li jista' jindika ħsara fil-fwied.

#### **4. Effetti sekondarji possibli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fi provi kliniċi dwar Zeffix, l-effetti sekondarji li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu gheja, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, uġiġħ hafif tal-grizmejn, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-istonku u uġiġħ, dardir, rimettar u dijarea, żieda fl-enzimi tal-fwied u fl-enzimi prodotti mill-muskoli (*ara taħt*).

#### **Reazzjoni allergika**

Dawn huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000). Sinjali jinkludu:

- nefha fl-għajnejn, fil-wieċ jew fix-xofftejn
- diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs

➔ **Ikkuntattja tabib immedjatament jekk ikollok dawn is-sintomi. Waqqaf it-teħid ta' Zeffix.**

#### **Effetti sekondarji maħsuba li huma kkawżati minn Zeffix**

**Effett sekondarju komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10) li jista' jidher fit-testijiet tad-demem huwa:

- żieda fil-livell ta' xi enzimi tal-fwied (*transaminases*), li jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni jew ħsara fil-fwied.

**Effett sekondarju komuni** (dan jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10) huwa:

- bughawwiegħ u uġiġħ fil-muskoli
- raxx fil-ġilda jew urtikarja fil-ġisem, ikun fejn ikun

**Effett sekondarju komuni** li jista' jidher fit-testijiet tad-demem huwa:

- zieda fil-livell ta' enzima magħmula fil-muskoli (*creatine phosphokinase*) li jista' jkun sinjal li tessut tal-ġisem għandu l-ħsara.

**Effett sekondarju rari hafna** (dan jista' jaffettwa **sa persuna wahda minn kull 10,000**) huwa:

- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm).

### **Effetti sekondarji oħra**

Effetti sekondarji oħra seħħew f' numru żgħir hafna ta' persuni imma l-frekwenza eżatta tagħhom m'hijiex magħrufa

- ħsara fit-tessut tal-muskolu
- irkadar ta' mard tal-fwied wara li jitwaqqaf Zeffix jew waqt it-trattament jekk il-virus tal-epatite B jsir rezistenti għal Zeffix. F'xi pazjenti dan jista' jikkawża l-mewt.

Effett sekondarju li jista' jidher fit-testijiet tad-demm huwa:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli involuti fit-tagħqid tad-demm (*tromboċitopenija*).

### **Jekk ikollok xi effetti sekondarji**

➔ **Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.** Dan jinkludixi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Zeffix**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun u fuq il-kartuna.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

Armih xahar wara li jkun infetah

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Zeffix**

Is-sustanza attiva hija lamivudine. Kull ml ta' soluzzjoni li tittiehed mill-ħalq fiha 5mg ta' lamivudine.

Is-sustanzi l-oħra huma:

sucrose, methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216), citric acid, propylene glycol, sodium citrate, it-togħma ta' frawli/banana, ilma purifikat.

### **Kif jidher Zeffix u l-kontenut tal-pakkett**

Is-soluzzjoni Zeffix tinbiegħ f'kartuniet li jkun fihom flixxun abjad tal-polyethylene, b'tapp li ma jistgħux jifthuh it-tfal. Is-soluzzjoni hi ċara, bla kulur jew ta' lewn safrani ċar b'togħma ta' frawli/banana. Il-flixxun ikun fih 240 ml tas-soluzzjoni ta' lamivudine (5 mg/ml). Il-pakkett fih applikatur bi gradwazzjonijiet ml u applikatur-adapter , li għandu jitwahħhal mal-flixxun qabel l-użu.

### **Il-Manifattur**

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Hrvatska**

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

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

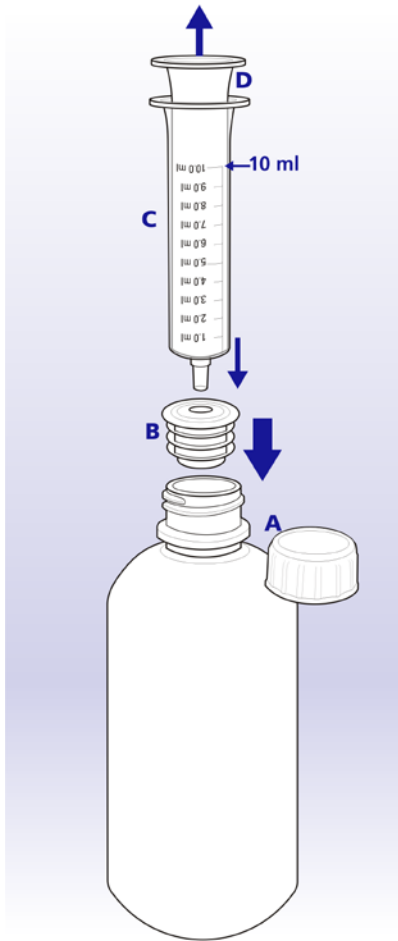
**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## Kif tkejjel id-doża u tiegħu l-mediċina



Uża l-applikatur għal dożaġġ orali pprovdut mal-pakkett biex tkejjel id-doża tiegħek b'mod preċiż (*ara wkoll Sezzjoni 3*).

Meta mimlija, l-applikatur fih **10 ml ta' soluzzjoni**.

- 1** Nehhi l-ghatu li ma jinfetax mit-tfal tal-flixxun (A). Żommu f' post sikur.
- 2** Żomm il-flixxun. Dahhal l-adattatur (B) il-ġewwa kemm tista' fl-ghonq tal-flixxun.
- 3** Dahhal l-applikatur (Ċ) tajjeb fl-adattatur.
- 4** Aqleb il-flixxun rasu l-isfel.
- 5** Iġbed il-plaġer tal-applikatur (D) 'il barra sakemm l-applikatur ikun fih l-ewwel porzjon tad-doża sħiħa tiegħek.
- 6** Erga dawwar il-flixxun rasu 'l fuq. Nehhi l-applikatur mill-adapter.

- 7 Poġġi l-applikatur f'halqek**, bit-tarf tal-applikatur man-naħa ta' ġewwa ta' haddejk. **Għafas il-plaġer bil-mod**, biex tagħti ċans li tibla. **Tgħafasx iż-żejjed** u titfax il-likwidu fin-naħa ta' wara ta' griżmejk, għax tista' tifga.
- 8 Irrepeti passi 3 sa 7** bl-istess mod sakemm tkun ħadt id-doża shiħa tiegħek. Eżempju, jekk id-doża tiegħek hija 20 ml, għandek tiegħu 2 siringi mimlija ta' mediċina.
- 9 Nehhi l-applikatur mill-flixxun u aħslu** tajjeb f'ilma nadif. Halli jinxef tajjeb qabel ma terġa' tużah. Halli l-adattatur fil-flixxun.
- 10 Aghlaq il-flixxun sew** bl-għatu.