

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película (comprimido).

Os comprimidos são de cor bege, revestidos por película, oblongos, biconvexos, com dimensões aproximadas de 11 mm x 5 mm e com gravação “GX CG5” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zeffix está indicado no tratamento da hepatite crónica B em adultos com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação vírica ativa, níveis séricos elevados e persistentes de alaninaminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação hepática ativa e/ou fibrose. O início do tratamento com lamivudina deve ser considerado apenas quando o uso de um agente antivírico alternativo com uma barreira genética à resistência mais elevada não estiver disponível ou não for apropriado (ver secção 5.1).
- doença hepática descompensada em combinação com um segundo agente sem resistência cruzada à lamivudina (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Zeffix deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Zeffix é de 100 mg uma vez por dia.

Em doentes com doença hepática descompensada, a lamivudina deve ser sempre utilizada em combinação com um segundo agente, sem resistência cruzada com a lamivudina, para reduzir o risco de resistência e para assegurar uma rápida supressão vírica.

Duração do tratamento

A duração ótima do tratamento é desconhecida.

- Em doentes com hepatite B crónica (HBC) com AgHBe positivos sem cirrose, o tratamento deverá ser administrado, pelo menos, 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e ADN VHB com deteção de AchBe) ser confirmada, para limitar o risco de recidiva virológica ou até seroconversão AgHBs ou até haver perda de eficácia (ver secção 4.4). Os níveis séricos de ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados regularmente após

descontinuação do tratamento para detetar recidivas virológicas tardias.

- Em doentes com HBC com AgHBe negativos (mutantes pré-core), sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até à seroconversão HB ou até haver evidência de perda de eficácia. Com tratamento prolongado, são recomendadas reavaliações regulares para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada permanece adequada para o doente.
- Não se recomenda a interrupção do tratamento em doentes com doença hepática descompensada ou cirrose e em doentes sujeitos a transplante hepático (ver secção 5.1).

Caso se interrompa o tratamento com lamivudina, os doentes devem ser monitorizados periodicamente para deteção de hepatite recorrente (ver secção 4.4).

Resistência clínica

Em doentes com HBC com AgHBe positivos ou negativos, o desenvolvimento da mutação YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) do VHB pode resultar numa diminuição da resposta terapêutica à lamivudina, demonstrada por um aumento nos níveis do ADN VHB e da ALT, relativamente aos níveis prévios obtidos no decurso do tratamento. Com o objetivo de reduzir o risco de resistência em doentes a tomar lamivudina em monoterapia, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas, se os valores séricos de ADN VHB permanecerem detetáveis às 24 semanas ou para além desse período (ver secção 5.1).

Para o tratamento de doentes que estejam coinfectados pelo VIH e que estejam a receber ou esteja planeado virem a receber tratamento com lamivudina ou com a combinação lamivudina-zidovudina, a dose de lamivudina prescrita para a infeção pelo VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia em combinação com outros antirretrovíricos) deve ser mantida.

Populações especiais

Compromisso renal

As concentrações séricas de lamivudina (AUC) estão aumentadas em doentes com compromisso renal moderado a grave, devido à diminuição da depuração renal. Portanto, a dose deverá ser reduzida em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Quando são necessárias doses inferiores a 100 mg deverá ser utilizado Zeffix solução oral (ver Tabela 1 abaixo).

Tabela 1: Dose de Zeffix em doentes com diminuição da depuração renal.

Depuração da creatinina ml/min	Primeira dose de Zeffix solução oral *	Dose de manutenção uma vez por dia
30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix solução oral contendo 5 mg/ml de lamivudina.

Dados disponíveis de doentes submetidos a hemodiálise intermitente (diálise inferior ou igual a 4 horas, 2-3 vezes por semana), indicam que, após a redução inicial da dose de lamivudina relativa à depuração da creatinina do doente, não são necessários ajustes de dose adicionais, enquanto em tratamento de diálise.

Compromisso hepático

Os dados obtidos em doentes com compromisso hepático, incluindo aqueles com doença hepática terminal a aguardar transplante, mostram que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente afetada pela disfunção hepática. Com base nestes dados, não é necessário ajuste da

dose em doentes com compromisso hepático, a menos que seja acompanhado por compromisso renal.

Idosos

Em doentes idosos, o envelhecimento normal com o declínio renal que o acompanha, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zeffix em lactentes, crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.4 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Zeffix pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exacerbações da hepatite

Exacerbações durante o tratamento

Exacerbações espontâneas na hepatite B crónica são relativamente comuns e são caracterizadas por aumentos transitórios da ALT sérica. Após o início da terapêutica antirretrovírica, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns doentes, à medida que os níveis séricos de ADN VHB diminuem. Em doentes com doença de fígado compensada, estes aumentos do ALT sérico não são geralmente acompanhados por aumentos das concentrações da bilirrubina sérica ou sinais de descompensação hepática.

Em terapêutica prolongada, foram identificadas sub-populações de VHB com sensibilidade reduzida à lamivudina (mutação YMDD do VHB). Em alguns doentes o desenvolvimento da mutação YMDD do VHB pode conduzir a uma exacerbação da hepatite, detetada primariamente pela elevação do nível sérico de ALT e reaparecimento do ADN VHB (ver secção 4.2). Em doentes que tiveram mutação YMDD do VHB, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas (ver secção 5.1).

Exacerbações após descontinuação do tratamento

Foi observada exacerbação aguda da hepatite em doentes que descontinuaram a terapêutica para a hepatite B e que é normalmente detetada através de elevações da ALT sérica e reemergência de ADN VHB. Em ensaios controlados de fase III com seguimento de doentes sem tratamento ativo, a incidência de elevações ALT pós-tratamento (mais de 3x a linha basal) foi mais elevada nos doentes tratados com lamivudina (21%) quando comparada aos que recebiam placebo (8%). Contudo, a proporção de doentes que tiveram elevações pós-tratamento associadas a elevações de bilirrubina foi baixa e semelhante em ambos os braços (ver Tabela 3 na secção 5.1). Para os doentes tratados com lamivudina, a maioria das elevações séricas de ALT no pós-tratamento ocorreu entre as semanas 8 e 12 após o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorridos foram autolimitados, no entanto, foram observadas algumas ocorrências fatais. Se Zeffix for descontinuado, os doentes devem ser monitorizados periodicamente, quer clinicamente, quer por realização de testes séricos de avaliação da função hepática (níveis de ALT e bilirrubina), durante pelo menos quatro meses, e após este período conforme clinicamente indicado.

Exacerbações em doentes com cirrose descompensada

Os doentes sujeitos a transplante ou com cirrose descompensada estão em maior risco de replicação vírica ativa. Devido à função hepática marginal nestes doentes, a reativação da hepatite após

interrupção da lamivudina ou perda de eficácia durante o tratamento, poderá induzir descompensação grave e mesmo fatal. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos parâmetros clínicos, virológicos e serológicos associados à hepatite B, funções hepática e renal e resposta antivírica, durante o tratamento (pelo menos mensalmente) e, caso o tratamento seja interrompido por qualquer motivo, durante pelo menos 6 meses após o tratamento. Os parâmetros laboratoriais a monitorizar deverão incluir (no mínimo) ALT sérica, bilirrubina, albumina, ureia, creatinina e marcadores virológicos: antígeno/anticorpo VHB e concentrações séricas de ADN VHB, se possível. Os doentes que apresentarem sinais de insuficiência hepática durante ou após o tratamento devem ser monitorizados mais frequentemente, conforme apropriado.

A informação sobre os benefícios de reiniciar o tratamento com lamivudina em doentes que desenvolvam hepatite recorrente após o tratamento é limitada.

Disfunção mitocondrial

Análogos dos nucleósidos e dos nucleótidos demonstraram provocar *in vitro* e *in vivo* um grau variável de dano mitocondrial. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* e/ou após nascimento a análogos de nucleósidos. Os efeitos adversos mais relevantes notificados foram perturbações hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlipasemia). Foram notificadas algumas perturbações neurológicas tardias (hipertonia, convulsões, comportamento atípico). Estas perturbações neurológicas podem ser transientes ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* aos análogos de nucleósidos e nucleótidos deve ser posteriormente monitorizada clínica e laboratorialmente, devendo ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial nos casos em que demonstrem sinais e sintomas relevantes.

Doentes pediátricos

A lamivudina tem sido administrada a crianças (idade igual ou superior a 2 anos) e a adolescentes com hepatite B crónica compensada. Contudo, devido à limitação de dados disponíveis até esta data, a administração de lamivudina a esta população de doentes não é recomendada (ver secção 5.1).

Hepatite Delta ou hepatite C

A eficácia da lamivudina em doentes coinfectados com hepatite Delta ou com hepatite C não foi demonstrada pelo que se recomenda precaução.

Tratamentos imunossupressores

A informação sobre a utilização da lamivudina em doentes AgHBe negativos (mutação pré-core) e em doentes sujeitos a administração concomitante de regimes imunodepressores, incluindo quimioterapia oncológica, é limitada. A lamivudina deve ser utilizada com precaução nestes doentes.

Monitorização

Durante o tratamento com Zeffix, os doentes devem ser monitorizados regularmente. Os níveis séricos da ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados de 3 em 3 meses e, em doentes AgHBe positivos, os níveis de AgHBe devem ser avaliados a cada 6 meses.

Coinfeção pelo VIH

Deve ser mantida a dose de lamivudina prescrita para a infeção VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos), no tratamento de doentes coinfectados pelo VIH e que estejam, ou venham futuramente a receber tratamento com lamivudina ou associação lamivudina-zidovudina. Em doentes coinfectados pelo VIH e que não necessitem terapêutica antirretrovírica, existe risco de mutação do VIH quando a lamivudina é utilizada isoladamente para o tratamento da hepatite B crónica.

Transmissão da hepatite B

Está disponível informação limitada sobre a transmissão materno-fetal do vírus da hepatite B na mulher grávida sob tratamento com lamivudina. Devem ser seguidos os procedimentos padrão

recomendados para a imunização de crianças contra o vírus da hepatite B.

Os doentes devem ser advertidos de que a terapêutica com lamivudina não provou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B a outros indivíduos, devendo-se portanto continuar a tomar as precauções adequadas.

Interações medicamentosas

Zeffix não deve ser tomado com nenhum medicamento contendo lamivudina ou medicamentos contendo emtricitabina (ver secção 4.5).

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

Excipientes

Cada comprimido de Zeffix contém menos de 1 mmol sódio (23 mg), ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A probabilidade de interações metabólicas é baixa devido ao limitado metabolismo e à ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação renal quase completa da substância inalterada.

A lamivudina é eliminada predominantemente por secreção catiónica orgânica ativa. Deve considerar-se a possibilidade de interação com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a sua principal via de eliminação for a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) que são apenas eliminados em parte por este mecanismo mostraram não interagir com a lamivudina.

Não é provável que as substâncias predominantemente excretadas através do sistema aniónico orgânico ativo ou por filtração glomerular apresentem interações clinicamente significativas com a lamivudina. A administração de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg aumentou em 40% a exposição à lamivudina. A lamivudina não teve efeito na farmacocinética do trimetoprim ou do sulfametoxazol. No entanto, a menos que o doente tenha insuficiência renal, não é necessário ajuste da dose de lamivudina.

Observou-se um ligeiro aumento (28 %) na C_{max} da zidovudina quando administrada com lamivudina. Porém, a exposição total (AUC) não foi alterada significativamente. A zidovudina não teve efeito na farmacocinética da lamivudina (ver secção 5.2).

A lamivudina não tem interações farmacocinéticas com o interferão-alfa quando os dois medicamentos são administrados concomitantemente. Não foram observadas interações adversas clinicamente significativas em doentes a tomar lamivudina concomitantemente com os medicamentos imunossupressores vulgarmente utilizados (por ex. ciclosporina A). No entanto, não foram realizados estudos formais de interações.

Emtricitabina

Devido às semelhanças, Zeffix não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Zeffix não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina (ver secção 4.4).

Cladribina

In vitro, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina. Assim, não é recomendado o uso concomitante da lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).

Sorbitol

A administração concomitante de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg (dose diária de adulto com VIH) de solução oral de lamivudina resultou em diminuições dependentes da dose de 14%, 32% e 36% na exposição à lamivudina (AUC_{∞}) e 28%, 52% e 55% na $C_{\text{máx}}$ da lamivudina em adultos. Quando possível, deverá evitar-se a administração concomitante crónica de Zeffix com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de HBC quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos com lamivudina em animais demonstraram um aumento nas mortes embrionárias precoces em coelhos mas não em ratos (ver secção 5.3). Foi demonstrada a ocorrência de transferência placentária de lamivudina em humanos.

A informação disponível em humanos proveniente do Registo de Antirretrovíricos na Gravidez com notificações de mais de 1000 casos de exposição de mulheres grávidas no primeiro trimestre e mais de 1000 casos no segundo e terceiro trimestres, indica a ausência de malformações e efeitos fetais/neonatais. Menos de 1% destas mulheres foram tratadas para VHB, enquanto que a maioria foi tratada para VIH em doses superiores e com outras medicações concomitantes. Zeffix pode ser usado durante a gravidez caso clinicamente necessário.

Em doentes a serem tratadas com lamivudina que subsequentemente engravidem, deve ser considerada a possibilidade de uma recorrência de hepatite após a descontinuação da lamivudina.

Amamentação

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para a infeção por VIH, as concentrações séricas de lamivudina em crianças amamentadas de mães tratadas para a infeção por VIH são muito baixas (menos de 4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente até níveis indetetáveis quando as crianças amamentadas alcançam as 24 semanas de idade. A quantidade total de lamivudina ingerida por uma criança amamentada é muito baixa e, por conseguinte, é provável que resulte em exposições que exerçam um efeito antivírico subótimo. A hepatite B materna não é uma contra-indicação à amamentação se o recém-nascido receber tratamento preventivo para a hepatite B à nascença, e não houver evidência de que as baixas concentrações de lamivudina no leite humano conduzam a reações adversas nas crianças amamentadas. Assim, a amamentação pode ser considerada em mães a amamentar a serem tratadas com lamivudina para o VHB, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher. Quando existe transmissão materna do VHB, apesar da profilaxia adequada, deve ser considerada a interrupção da amamentação para reduzir o risco de aparecimento na criança de estirpes mutantes resistentes à lamivudina.

Fertilidade

Estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

Disfunção mitocondrial

Análogos de nucleósidos e nucleótidos demonstraram provocar um grau variável de dano mitocondrial *in vitro* e *in vivo*. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* e/ou após o nascimento a análogos de nucleósidos (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados de que durante o tratamento com lamivudina foram notificados mal-estar geral e fadiga. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas da lamivudina devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência de reações adversas e anomalias laboratoriais (com exceção do aumento de ALT e creatinafosfoquinase, ver seguidamente) foram semelhantes nos doentes tratados com placebo e lamivudina. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram mal-estar geral e fadiga, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta e amígdalas, cefaleias, desconforto e dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas seguidamente por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são atribuídas apenas às reações adversas consideradas como tendo pelo menos uma possível relação causal relacionada com a lamivudina. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As categorias de frequência atribuídas às reações adversas são principalmente baseadas na experiência colhida em ensaios clínicos incluindo um total de 1.171 doentes com hepatite B crónica a receber 100 mg de lamivudina.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito raros	Acidose láctica
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Angioedema
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes	Elevações de ALT (ver secção 4.4)
Exacerbações de hepatite, detetadas primariamente por aumentos de ALT serológico, foram notificadas durante o tratamento e após descontinuação da lamivudina. A maioria dos acontecimentos foram autolimitados, tendo-se observado muito raramente casos fatais (ver secção 4.4).	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Aumento da creatinafosfoquinase
Frequentes	Afeções do músculo, incluindo mialgia e câibras*.
Desconhecido	Rabdomiólise

* Em estudos de fase III a frequência observada no grupo em tratamento com lamivudina foi não superior à observada no grupo a receber placebo.

População pediátrica

Com base em dados limitados em crianças com idades entre os 2 e os 17 anos, não foram identificadas quaisquer novas questões de segurança comparativamente aos adultos.

Outras populações especiais

Em doentes com infeção por VIH, foram notificados casos de pancreatite e de neuropatia periférica (ou parestesia). Em doentes com hepatite B crónica, não se observaram diferenças na incidência destas

ocorrências entre os doentes tratados com placebo ou com lamivudina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos estudos de toxicidade aguda no animal, a administração de doses muito elevadas de lamivudina não provocou toxicidade em qualquer órgão. Os dados disponíveis sobre as consequências da sobredosagem aguda no ser humano são limitados. Não ocorreram mortes e os doentes recuperaram. Não foram identificados sinais ou sintomas específicos após tais sobredosagens.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado procedendo-se ao tratamento padrão de suporte, conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderia ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico – nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF05.

Mecanismo de acção

A lamivudina é um fármaco antivírico ativo contra o vírus da hepatite B, em todas as linhagens celulares estudadas e em animais infetados experimentalmente.

A lamivudina é metabolizada, quer por células infetadas, quer por células não infetadas, no derivado trifosfato (TP), a forma ativa do composto original. *In vitro*, a semivida intracelular do trifosfato nos hepatócitos é de 17-19 horas. A lamivudina-TP atua como substrato da polimerase vírica do VHB.

A formação de mais ADN vírico é bloqueada pela incorporação de lamivudina-TP na cadeia e subsequente terminação desta.

A lamivudina-TP não interfere com o metabolismo normal dos desoxinucleótidos celulares. É também apenas um fraco inibidor das ADN-polimerases alfa e beta dos mamíferos. Além disso, a lamivudina-TP tem pouco efeito sobre o conteúdo em ADN das células de mamíferos.

Em ensaios relativos aos potenciais efeitos da lamivudina sobre as estruturas mitocondriais e conteúdo e função do ADN, esta não mostrou efeitos tóxicos apreciáveis. Tem um potencial muito baixo para diminuir o conteúdo em ADN das mitocôndrias, não é permanentemente incorporada no ADN mitocondrial e não atua como inibidor das ADN-polimerases gama mitocondriais.

Eficácia clínica e segurança

Experiência em doentes com HBC com AgHBe positivo e doença hepática compensada

Em estudos controlados a terapêutica com lamivudina durante 1 ano suprimiu significativamente a replicação do ADN VHB [34-57% dos doentes encontravam-se abaixo dos limites de deteção do teste (teste de hibridação da solução Abbott Genostics, LLOD <1,6pg/ml)], normalizou os níveis de ALT (40-72% dos doentes), induziu a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e deteção de AchBe com perda de ADN VHB [pelo teste convencional], 16-18% dos doentes), melhorou a histologia (38-52% dos doentes apresentaram um decréscimo ≥ 2 pontos no Índice da Atividade Histológica de Knodell

[HAI]) e reduziu a progressão da fibrose (em 3-17% dos doentes) e da sua progressão para cirrose.

O tratamento continuado com lamivudina por mais 2 anos, em doentes que não obtiveram seroconversão AgHBe no primeiro ano de estudos controlados, resultou numa melhoria da fibrose em ponte. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 41/82 (50%) apresentaram melhoria da inflamação hepática e 40/56 (71%) dos doentes sem mutação YMDD do VHB melhoraram. Ocorreu melhoria da fibrose em ponte em 19/30 (63%) dos doentes sem a mutação YMDD e em 22/44 (50%) dos doentes com a mutação. Cinco por cento (3/56) dos doentes sem mutação YMDD e 13% (11/82) dos doentes com mutação YMDD demonstraram agravamento da inflamação hepática, comparativamente ao pré-tratamento. A progressão para cirrose ocorreu em 4/68 (6%) dos doentes com mutação YMDD, enquanto que nenhum doente sem a mutação evoluiu para cirrose.

Num extenso estudo de tratamento de doentes Asiáticos (NUCB3018) a taxa de seroconversão do AgHBe e a taxa de normalização da ALT no final do período de tratamento de 5 anos foi de 48% (28/58) e 47% (15/32), respetivamente. A seroconversão do AgHBe foi maior em doentes com níveis de ALT elevados; 77% (20/26) de doentes com ALT > 2 x LSN seroconvertido no pré-tratamento. No final de 5 anos, todos os doentes apresentavam níveis de ADN VHB indetetáveis ou inferiores aos do pré-tratamento.

Encontram-se sumarizados na tabela 2 resultados adicionais do ensaio segundo o estado da mutação YMDD.

Tabela 2: Resultados de eficácia de 5 anos em função do estado da mutação YMDD (Estudo Asiático) NUCB3018

<i>Estado da mutação YMDD do VHB</i>	Indivíduos, % (número)	
	YMDD ¹	Sem-YMDD ¹
<u>Seroconversão do AgHBe</u>		
- Todos os doentes	38 (15/40)	72 (13/18)
- Nível basal de ALT $\leq 1 \times$ LSN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Nível basal de ALT $> 2 \times$ LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>ADN VHB Indetetável</u>		
- Nível basal ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Semana 260 ⁴		
negativo	8 (2/25)	0
positivo < nível basal	92 (23/25)	100 (4/4)
positivo > nível basal	0	0
<u>Normalização de ALT</u>		
- Nível basal		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
acima do normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Semana 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
acima do normal < nível basal	21 (6/28)	0
acima do normal > nível basal	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Os doentes designados como mutantes YMDD foram aqueles com mutação YMDD do VHB $\geq 5\%$ em qualquer dos pontos de controlo anual durante o período de 5 anos. Os doentes categorizados como não mutantes YMDD foram aqueles com estirpe selvagem do VHB $> 95\%$ em todos os pontos de controlo anual durante o período de 5 anos do estudo.

2 Limite superior normal

3 Teste de hibridação da solução Abbott Genostics (LLOD $< 1,6$ pg/ml)

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

Dados comparativos relativos ao estado da mutação YMDD estavam também disponíveis para determinação histológica, mas apenas até 3 anos. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 18/39 (46%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 9/39 (23%) apresentaram agravamento. Em doentes sem a mutação, 20/27 (74%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 2/27 (7%) apresentaram agravamento.

Após seroconversão do AgHBe, a resposta serológica e a remissão clínica são geralmente estáveis após interrupção da lamivudina. No entanto, pode ocorrer recidiva após seroconversão. Num estudo de seguimento a longo prazo, de doentes que tiveram previamente seroconversão e descontinuaram lamivudina, ocorreu recidiva virológica tardia em 39% dos indivíduos. Assim, após seroconversão do AgHBe os doentes devem ser monitorizados periodicamente para determinar a manutenção das respostas serológica e clínica. Em doentes que não mantenham uma resposta serológica estável deve considerar-se o retratamento com lamivudina ou com um fármaco antivírico alternativo para o controlo clínico do VHB.

Em doentes seguidos durante 16 semanas após descontinuação do tratamento de um ano, foi observado mais frequentemente elevação dos níveis de ALT pós-tratamento nos doentes em tratamento com lamivudina do que naqueles a tomar placebo. Na tabela 3 estão incluídos dados comparativos de pós-tratamento da elevação dos níveis séricos de ALT às semanas 52-68, em doentes

que descontinuaram a terapêutica com lamivudina à semana 52 e em doentes que receberam placebo durante todo o ensaio. A proporção de doentes que apresentou elevação da ALT pós-tratamento, em associação com um aumento nos níveis de bilirrubina, foi baixo e semelhante em doentes a receber lamivudina ou placebo.

Tabela 3: Elevação de ALT Sérica Pós-tratamento em 2 Estudos Controlados por Placebo Realizados em Adultos

Valores anormais	Doentes com elevação de ALT/ Doentes com Observações*	
	Lamivudina	Placebo
ALT ≥ 2 x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT ≥ 3 x valor basal**	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT ≥ 2 x valor basal e ALT absoluto > 500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT ≥ 2 x valor basal; bilirrubina > 2 x LSN e ≥ 2 x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Cada doente pode estar representado em uma ou mais categorias.

**Comparável a toxicidade de Grau 3, de acordo com os critérios modificados da OMS

LSN = Limite superior normal

Experiência em doentes com HBC com AgHBe negativo

Dados iniciais indicam que a eficácia da lamivudina em doentes com HBC com AgHBe negativo é semelhante à eficácia em doentes com HBC com AgHBe positivo, com 71% dos doentes a apresentarem supressão do ADN VHB abaixo dos limites de deteção do teste, 67% com normalização da ALT e 38% com melhoria no HAI, após um ano de tratamento. Quando a lamivudina foi interrompida a maioria dos doentes (70%) apresentaram retorno da replicação vírica. Existe informação disponível proveniente de um extenso estudo de tratamento em doentes AgHBe negativos (NUCAB3017) tratados com lamivudina. Após dois anos de tratamento neste estudo, ocorreu normalização da ALT e níveis de ADN VHB indetectáveis em 30/69 (43%) e 32/68 (47%) doentes, respetivamente, e melhoria na classificação da necroinflamação em 18/49 (37%) doentes. Em doentes sem a mutação YMDD do VHB, 14/22 (64%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 1/22 (5%) apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Em doentes com a mutação, 4/26 (15%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 8/26 (31%) doentes apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Nenhum doente, em qualquer dos grupos, evoluiu para cirrose.

Frequência do aparecimento da mutação YMDD do VHB e impacto na resposta ao tratamento

A lamivudina em monoterapia conduz à seleção da mutação YMDD do VHB em aproximadamente 24% dos doentes, após um ano de terapêutica, aumentando para 69% após 5 anos de terapêutica. O desenvolvimento da mutação YMDD do VHB está associado a uma resposta diminuída ao tratamento em alguns doentes, como demonstrado pelo aumento dos níveis de ADN VHB e elevação da ALT relativamente ao níveis prévios obtidos no decurso da terapêutica, progressão de sinais e sintomas da doença hepática e/ou agravamento dos achados hepáticos necro-inflamatórios. Tendo em conta o risco de mutação YMDD do VHB, a manutenção de lamivudina em monoterapia não é apropriada em doentes com valores séricos detetáveis de ADN VHB às 24 semanas de tratamento ou para além desse período (ver secção 4.4).

Num estudo duplamente cego realizado em doentes com HBC com mutação YMDD do VHB e doença hepática compensada (NUC20904), com uma reduzida resposta virológica e bioquímica à lamivudina (n=95), a adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez dia a 100 mg de lamivudina, durante 52 semanas, resultou numa redução média do ADN VHB de 4,6 log₁₀ cópias/ml, comparativamente a um aumento médio de 0,3 log₁₀ cópias/ml nos doentes a receber lamivudina em monoterapia. A normalização dos níveis da ALT aconteceu em 31% (14/45) dos doentes a receber terapêutica de associação versus 6% (3/47) a receber lamivudina isolada. A supressão vírica foi mantida (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano do tratamento até à semana 104 com doentes a mostrarem melhoria continuada nas respostas virológicas e bioquímicas.

Num estudo retrospectivo para determinar os fatores associados com o reaparecimento do ADN VHB, 159 doentes asiáticos AgHBe-positivos foram tratados com lamivudina e acompanhados durante um período médio de quase 30 meses. Aqueles com níveis de ADN VHB superiores a 200 cópias/ml aos 6 meses (24 semanas) de terapia com lamivudina tiveram uma probabilidade de 60% de desenvolverem a mutação YMDD comparados com 8% daqueles com níveis de ADN VHB inferiores a 200 cópias/ml às 24 semanas de terapia com lamivudina. O risco de desenvolver a mutação YMDD foi de 63% versus 13% com um valor limite de 1000 cópias/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

Experiência em doentes com doença hepática descompensada

Não foram realizados estudos controlados por placebo, por terem sido considerados inapropriados em doentes com doença hepática descompensada. Em estudos não controlados, em que a lamivudina foi administrada antes e durante o transplante, foi demonstrada supressão efetiva do ADN VHB e normalização da ALT. Quando a terapêutica com lamivudina se manteve após o transplante, verificou-se redução da reinfeção do transplante pelo VHB, maior redução do AgHBs e uma taxa de sobrevivência de um ano em 76–100% dos doentes.

Conforme esperado, devido à imunodepressão concomitante, a taxa de emergência da mutação YMDD do VHB após 52 semanas de tratamento, foi superior (36% - 64%) na população com transplante hepático, comparativamente aos doentes imunocompetentes com HBC (14% - 32%).

Quarenta doentes (AgHBe negativos ou AgHBe positivos) quer com doença hepática descompensada ou VHB recorrente a seguir a transplante hepático e mutação YMDD foram incluídos no braço aberto do estudo NUC20904. A adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez por dia à terapêutica com lamivudina 100 mg durante 52 semanas resultou num decréscimo médio do nível de ADN VHB de 4,6 log₁₀ cópias/ml. A melhoria da função hepática foi também observada após um ano de terapia. Este grau de supressão vírica foi mantido (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano de tratamento até à semana 104 e a maioria dos doentes apresentou melhorias dos marcadores da função hepática e continuou a retirar daí benefício clínico.

Experiência em doentes com HBC com fibrose em estado avançado ou cirrose

Num estudo controlado por placebo realizado em 651 doentes com hepatite B crónica clinicamente compensada e fibrose ou cirrose histologicamente confirmadas, o tratamento com lamivudina (duração média do tratamento de 32 meses) reduziu significativamente a taxa global de progressão da doença (34/436, 7,8%, para a lamivudina versus 38/215, 17,7% para placebo, p=0,001), demonstrado por uma redução significativa na proporção de doentes a apresentarem aumentos na pontuação da classificação Child-Pugh (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023) ou a desenvolverem carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). A taxa global de progressão da doença no grupo lamivudina foi superior para indivíduos com mutação YMDD do VHB detetável (23/209, 11%) comparativamente aos indivíduos sem mutação YMDD do VHB detetável (11/221, 5%). No entanto, a progressão da doença em indivíduos com mutação YMDD no grupo lamivudina foi inferior à progressão da doença no grupo placebo (23/209, 11% versus 38/214, 18%, respetivamente). Ocorreu seroconversão confirmada do AgHBe em 47% (118/252) dos indivíduos tratados com lamivudina e 93% (320/345) dos indivíduos a receber lamivudina tornaram-se ADN VHB negativos (VERSANT [versão 1], teste bADN, LLOD<0,7Meq/ml) durante o estudo.

Experiência em crianças e adolescentes

Foi realizado um estudo controlado por placebo, em 286 doentes com HBC compensada, com idades entre os 2 e os 17 anos. Esta população consistia primariamente em crianças com hepatite B mínima. Foi utilizada uma dose de 3 mg/kg, uma vez ao dia (até ao máximo de 100 mg/dia), em crianças entre os 2 e os 11 anos de idade e uma dose de 100 mg, uma vez ao dia, em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Estas dosagens necessitam de ser mais substanciadas. A diferença na taxa de seroconversão de AgHBe (diminuição de AgHBe e ADN VHB e deteção de AcHBe) entre placebo e lamivudina, não foi estatisticamente significativa nesta população (taxas após um ano foram 13% (12/95) para placebo versus 22% (42/191) para a lamivudina, p=0,057). A incidência da mutação YMDD do VHB foi semelhante à observada em adultos, variando de 19% na semana 52 até 45% em doentes tratados continuamente durante 24 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral em adultos varia normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (t_{max}) para concentrações séricas máximas (C_{max}) é de aproximadamente uma hora. Para doses terapêuticas, i.e., 100 mg uma vez por dia, a C_{max} é de 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, sendo os níveis mínimos de 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

A administração de lamivudina com alimentos resultou num atraso do t_{max} e numa C_{max} inferior (redução até 47%). No entanto, o grau de absorção da lamivudina não foi influenciado (com base na AUC); portanto, a lamivudina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

Em estudos de administração intravenosa, o volume de distribuição médio é de 1,3 l/kg. A lamivudina apresenta farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e baixa ligação à proteína plasmática albumina. Dados limitados mostram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média LCR/concentração sérica de lamivudina, 2-4 horas após administração oral foi, aproximadamente de 0,12.

Biotransformação

A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da substância inalterada. A probabilidade de interações metabólicas de substâncias com a lamivudina é baixa devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (5-10%) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Eliminação

A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente de 0,3 l/h/kg. A semivida de eliminação observada é de 5 a 7 horas. A maior parte da lamivudina é excretada na urina sob a forma inalterada, por filtração glomerular e secreção ativa (sistema de transporte catiónico orgânico). A depuração renal é responsável por cerca de 70% da eliminação da lamivudina.

Populações especiais

Estudos em doentes com insuficiência renal mostram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessária redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

A farmacocinética da lamivudina não é afetada pela insuficiência hepática. Informação limitada obtida em doentes sujeitos a transplante hepático, mostra que a insuficiência da função hepática não tem impacto significativo na farmacocinética da lamivudina, a não ser quando acompanhada por disfunção renal.

Em doentes idosos, o perfil farmacocinético da lamivudina sugere que o envelhecimento normal, acompanhado de declínio da função renal, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade animal, a administração de lamivudina em doses elevadas não foi associada a toxicidade em qualquer órgão maior. Foram observados efeitos menores nos indicadores das funções hepática e renal, em conjunto com redução ocasional do peso do fígado, nas doses mais elevadas. A redução do número de eritrócitos e de neutrófilos foram considerados os efeitos com maior probabilidade de relevância clínica. Estes acontecimentos foram observados com pouca frequência nos ensaios clínicos.

A lamivudina não foi mutagênica nos testes bacterianos mas, como muitos análogos de nucleósido, mostrou atividade num ensaio citogenético *in vitro* e no ensaio do linfoma no ratinho. A lamivudina não foi genotóxica *in vivo* em doses que originaram concentrações plasmáticas 60-70 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos previstos. Como a atividade mutagênica *in vitro* da lamivudina não pôde ser confirmada nos testes *in vivo*, conclui-se que a lamivudina não deve representar perigo genotóxico para doentes em tratamento.

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidência de teratogenicidade ou efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina induziu embriofetalidade precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no ser humano, mas este efeito não se observou no rato, mesmo quando exposto a níveis sistêmicos muito elevados.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade a longo prazo efetuados com a lamivudina no rato e ratinho não mostraram qualquer potencial carcinogênico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Amidoglicolato de sódio

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose

Dióxido de titânio

Macrogol 400

Polissorbato 80

Óxidos de ferro amarelo e vermelho sintéticos

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 28 ou 84 comprimidos revestidos por película em blister de folha dupla de alumínio laminado com cloreto de polivinilo.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento ou material não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da AIM: 29 de julho de 1999
Data da última renovação: 23 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução oral contém 5 mg de lamivudina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada dose de 20 ml contém:

- 4 g de sacarose
- 30 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
- 3.6 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
- 400 mg de propilenoglicol (E1520)
- 58.8 mg de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zeffix está indicado no tratamento da hepatite crónica B em adultos com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação vírica ativa, níveis séricos elevados e persistentes de alaninaminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação hepática ativa e/ou fibrose. O início do tratamento com lamivudina deve ser considerado apenas quando o uso de um agente antivírico alternativo com uma barreira genética à resistência mais elevada não estiver disponível ou não for apropriado (ver secção 5.1).
- doença hepática descompensada em combinação com um segundo agente sem resistência cruzada à lamivudina (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Zeffix deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Zeffix é de 100 mg uma vez por dia.

Em doentes com doença hepática descompensada, a lamivudina deve ser sempre utilizada em combinação com um segundo agente, sem resistência cruzada com a lamivudina, para reduzir o risco de resistência e para assegurar uma rápida supressão vírica.

Duração do tratamento

A duração ótima do tratamento é desconhecida.

- Em doentes com hepatite B crónica (HBC) com AgHBe positivos sem cirrose, o tratamento deverá ser administrado, pelo menos, 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e ADN VHB com deteção de AchBe) ser confirmada, para limitar o risco de recidiva virológica ou até seroconversão AgHBs ou até haver perda de eficácia (ver secção 4.4). Os níveis séricos de ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados regularmente após descontinuação do tratamento para detetar recidivas virológicas tardias.
- Em doentes com HBC com AgHBe negativos (mutantes pré-core), sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até à seroconversão HB ou até haver evidência de perda de eficácia. Com tratamento prolongado, são recomendadas reavaliações regulares para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada permanece adequada para o doente.
- Não se recomenda a interrupção do tratamento em doentes com doença hepática descompensada ou cirrose e em doentes sujeitos a transplante hepático (ver secção 5.1).

Caso se interrompa o tratamento com lamivudina, os doentes devem ser monitorizados periodicamente para deteção de hepatite recorrente (ver secção 4.4).

Resistência clínica

Em doentes com HBC com AgHBe positivos ou negativos, o desenvolvimento da mutação YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) do VHB pode resultar numa diminuição da resposta terapêutica à lamivudina, demonstrada por um aumento nos níveis do ADN VHB e da ALT, relativamente aos níveis prévios obtidos no decurso do tratamento. Com o objetivo de reduzir o risco de resistência em doentes a tomar lamivudina em monoterapia, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas, se os valores séricos de ADN VHB permanecerem detetáveis às 24 semanas ou para além desse período (ver secção 5.1).

Para o tratamento de doentes que estejam coinfectados pelo VIH e que estejam a receber ou esteja planeado virem a receber tratamento com lamivudina ou com a combinação lamivudina-zidovudina, a dose de lamivudina prescrita para a infeção pelo VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia em combinação com outros antirretrovíricos) deve ser mantida.

Populações especiais

Compromisso renal

As concentrações séricas de lamivudina (AUC) estão aumentadas em doentes com compromisso renal moderado a grave, devido à diminuição da depuração renal. Portanto, a dose deverá ser reduzida em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Quando são necessárias doses inferiores a 100 mg deverá ser utilizado Zeffix solução oral (ver Tabela 1 abaixo).

Tabela 1: Dose de Zeffix em doentes com diminuição da depuração renal.

Depuração da creatinina ml/min	Primeira dose de Zeffix solução oral	Dose de manutenção uma vez por dia
30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Dados disponíveis de doentes submetidos a hemodiálise intermitente (diálise inferior ou igual a 4 horas, 2-3 vezes por semana), indicam que, após a redução inicial da dose de lamivudina relativa à

depuração da creatinina do doente, não são necessários ajustes de dose adicionais, enquanto em tratamento de diálise.

Compromisso hepático

Os dados obtidos em doentes com compromisso hepático, incluindo aqueles com doença hepática terminal a aguardar transplante, mostram que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente afetada pela disfunção hepática. Com base nestes dados, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático, a menos que seja acompanhado por compromisso renal.

Idosos

Em doentes idosos, o envelhecimento normal com o declínio renal que o acompanha, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zeffix em lactentes, crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.4 e 5.1 mas não podem ser feitas recomendações posológicas.

Modo de administração

Via oral.

Zeffix pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exacerbações da hepatite

Exacerbações durante o tratamento

Exacerbações espontâneas na hepatite B crónica são relativamente comuns e são caracterizadas por aumentos transitórios da ALT sérica. Após o início da terapêutica antirretrovírica, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns doentes, à medida que os níveis séricos de ADN VHB diminuem. Em doentes com doença de fígado compensada, estes aumentos do ALT sérico não são geralmente acompanhados por aumentos das concentrações da bilirrubina sérica ou sinais de descompensação hepática.

Em terapêutica prolongada, foram identificadas sub-populações de VHB com sensibilidade reduzida à lamivudina (mutação YMDD do VHB). Em alguns doentes o desenvolvimento da mutação YMDD do VHB pode conduzir a exacerbação da hepatite, detetada primariamente pela elevação do nível sérico de ALT e reaparecimento do ADN VHB (ver secção 4.2). Em doentes que tiveram mutação YMDD do VHB, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas (ver secção 5.1).

Exacerbações após descontinuação do tratamento

Foi observada exacerbação aguda da hepatite em doentes que descontinuaram a terapêutica para a hepatite B e que é normalmente detetada através de elevações da ALT sérica e reemergência de ADN VHB. Em ensaios controlados de fase III com seguimento de doentes sem tratamento ativo, a incidência de elevações ALT pós-tratamento (mais de 3x a linha basal) foi mais elevada nos doentes tratados com lamivudina (21%) quando comparada aos que recebiam placebo (8%). Contudo, a proporção de doentes que tiveram elevações pós-tratamento associadas a elevações de bilirrubina foi baixa e semelhante em ambos os braços (ver Tabela 3 na secção 5.1). Para os doentes tratados com lamivudina, a maioria das elevações séricas de ALT no pós-tratamento ocorreu entre as semanas 8 e 12 após o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorridos foram autolimitados, no entanto, foram

observadas algumas ocorrências fatais. Se Zeffix for descontinuado, os doentes devem ser monitorizados periodicamente, quer clinicamente, quer por realização de testes séricos de avaliação da função hepática (níveis de ALT e bilirrubina), durante pelo menos quatro meses, e após este período conforme clinicamente indicado.

Exacerbações em doentes com cirrose descompensada

Os doentes sujeitos a transplante ou com cirrose descompensada estão em maior risco de replicação vírica ativa. Devido à função hepática marginal nestes doentes, a reativação da hepatite após interrupção da lamivudina ou perda de eficácia durante o tratamento, poderá induzir descompensação grave e mesmo fatal. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos parâmetros clínicos, virológicos e serológicos associados à hepatite B, funções hepática e renal e resposta antivírica, durante o tratamento (pelo menos mensalmente) e, caso o tratamento seja interrompido por qualquer motivo, durante pelo menos 6 meses após o tratamento. Os parâmetros laboratoriais a monitorizar deverão incluir (no mínimo) ALT sérica, bilirrubina, albumina, ureia, creatinina e marcadores virológicos: antígeno/anticorpo VHB e concentrações séricas de ADN VHB, se possível. Os doentes que apresentarem sinais de insuficiência hepática durante ou após o tratamento devem ser monitorizados mais frequentemente, conforme apropriado.

A informação sobre os benefícios de reiniciar o tratamento com lamivudina em doentes que desenvolvam hepatite recorrente após o tratamento é limitada.

Disfunção mitocondrial

Análogos dos nucleósidos e dos nucleótidos demonstraram provocar *in vitro* e *in vivo* um grau variável de dano mitocondrial. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* e/ou após nascimento a análogos de nucleósidos. Os efeitos adversos mais relevantes notificados foram perturbações hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlipasemia). Foram notificadas algumas perturbações neurológicas tardias (hipertonia, convulsões, comportamento atípico). Estas perturbações neurológicas podem ser transientes ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* aos análogos de nucleósidos e nucleótidos deve ser posteriormente monitorizada clínica e laboratorialmente, devendo ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial nos casos em que demonstrem sinais e sintomas relevantes.

Doentes pediátricos

A lamivudina tem sido administrada a crianças (idade igual ou superior a dois anos) e a adolescentes com hepatite B crónica compensada. Contudo, devido à limitação de dados disponíveis até esta data, a administração de lamivudina a esta população de doentes não é recomendada (ver secção 5.1).

Hepatite Delta ou hepatite C

A eficácia da lamivudina em doentes coinfectados com hepatite Delta ou com hepatite C não foi demonstrada pelo que se recomenda precaução.

Tratamentos imunossupressores

A informação sobre a utilização da lamivudina em doentes AgHBe negativos (mutação pré-core) e em doentes sujeitos a administração concomitante de regimes imunodepressores, incluindo quimioterapia oncológica, é limitada. A lamivudina deve ser utilizada com precaução nestes doentes.

Monitorização

Durante o tratamento com Zeffix, os doentes devem ser monitorizados regularmente. Os níveis séricos da ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados de 3 em 3 meses e, em doentes AgHBe positivos, os níveis de AgHBe devem ser avaliados a cada 6 meses.

Coinfeção pelo VIH

Deve ser mantida a dose de lamivudina prescrita para a infeção VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos), no tratamento de doentes coinfectados pelo VIH e que estejam, ou venham futuramente a receber tratamento com lamivudina ou associação lamivudina-

zidovudina. Em doentes coinfectados pelo VIH e que não necessitem terapêutica antirretrovírica, existe risco de mutação do VIH quando a lamivudina é utilizada isoladamente para o tratamento da hepatite B crónica.

Transmissão da hepatite B

Está disponível informação limitada sobre a transmissão materno-fetal do vírus da hepatite B na mulher grávida sob tratamento com lamivudina. Devem ser seguidos os procedimentos padrão recomendados para a imunização de crianças contra o vírus da hepatite B.

Os doentes devem ser advertidos de que a terapêutica com lamivudina não provou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B a outros indivíduos, devendo-se portanto continuar a tomar as precauções adequadas.

Interações medicamentosas

Zeffix não deve ser tomado com nenhum medicamento contendo lamivudina ou medicamentos contendo emtricitabina (ver secção 4.5).

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

Excipientes

Sacarose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, com malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Os doentes diabéticos devem ser advertidos de que cada dose de solução oral (100 mg = 20 ml) contém 4 g de sacarose.

Para-hidroxibenzoato de propilo e para-hidroxibenzoato de metilo

A solução oral contém para-hidroxibenzoato de propilo e de metilo. Estes produtos podem causar reações alérgicas (possivelmente retardada).

Sódio

Este medicamento contém 58.8 mg de sódio por cada 20 ml, equivalente a 2.9% da dose máxima diária de 2 g de sódio no adulto, recomendada pela OMS.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A probabilidade de interações metabólicas é baixa devido ao limitado metabolismo e à ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação renal quase completa da substância inalterada.

A lamivudina é eliminada predominantemente por secreção catiónica orgânica ativa. Deve considerar-se a possibilidade de interação com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a sua principal via de eliminação for a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) que são apenas eliminados em parte por este mecanismo mostraram não interagir com a lamivudina.

Não é provável que as substâncias predominantemente excretadas através do sistema aniónico orgânico ativo ou por filtração glomerular apresentem interações clinicamente significativas com a lamivudina. A administração de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg aumentou em 40% a exposição à lamivudina. A lamivudina não teve efeito na farmacocinética do trimetoprim ou do

sulfametoxazol. No entanto, a menos que o doente tenha insuficiência renal, não é necessário ajuste da dose de lamivudina.

Observou-se um ligeiro aumento (28 %) na C_{\max} da zidovudina quando administrada com lamivudina. Porém, a exposição total (AUC) não foi alterada significativamente. A zidovudina não teve efeito na farmacocinética da lamivudina (ver secção 5.2).

A lamivudina não tem interações farmacocinéticas com o interferão-alfa quando os dois medicamentos são administrados concomitantemente. Não foram observadas interações adversas clinicamente significativas em doentes a tomar lamivudina concomitantemente com os medicamentos imunossuppressores vulgarmente utilizados (por ex. ciclosporina A). No entanto, não foram realizados estudos formais de interações.

Emtricitabina

Devido às semelhanças, Zeffix não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Zeffix não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina (ver secção 4.4).

Cladribina

In vitro, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina. Assim, não é recomendado o uso concomitante da lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).

Sorbitol

A administração concomitante de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg (dose diária de adulto com VIH) de solução oral de lamivudina resultou em diminuições dependentes da dose de 14%, 32% e 36% na exposição à lamivudina (AUC_{∞}) e 28%, 52% e 55% na C_{\max} da lamivudine em adultos. Quando possível, deverá evitar-se a administração concomitante crónica de Zeffix com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de HBC quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos com lamivudina em animais demonstraram um aumento nas mortes embrionárias precoces em coelhos mas não em ratos (ver secção 5.3). Foi demonstrada a ocorrência de transferência placentária de lamivudina em humanos.

A informação disponível em humanos proveniente do Registo de Antirretrovíricos na Gravidez com notificações de mais de 1000 casos de exposição de mulheres grávidas no primeiro trimestre e mais de 1000 casos no segundo e terceiro trimestres, indica a ausência de malformações e efeitos fetais/neonatais. Menos de 1% destas mulheres foram tratadas para VHB, enquanto que a maioria foi tratada para VIH em doses superiores e com outras medicações concomitantes. Zeffix pode ser usado durante a gravidez caso clinicamente necessário.

Em doentes a serem tratadas com lamivudina que subsequentemente engravidem, deve ser considerada a possibilidade de uma recorrência de hepatite após a descontinuação da lamivudina.

Amamentação

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para a infeção por VIH, as concentrações séricas de lamivudina em crianças amamentadas de mães tratadas para a infeção por VIH são muito baixas (menos de 4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente até níveis

indetectáveis quando as crianças amamentadas alcançam as 24 semanas de idade. A quantidade total de lamivudina ingerida por uma criança amamentada é muito baixa e, por conseguinte, é provável que resulte em exposições que exerçam um efeito antivírico subótimo. A hepatite B materna não é uma contraindicação à amamentação se o recém-nascido receber tratamento preventivo para a hepatite B à nascença, e não houver evidência de que as baixas concentrações de lamivudina no leite humano conduzam a reações adversas nas crianças amamentadas. Assim, a amamentação pode ser considerada em mães a amamentar a serem tratadas com lamivudina para o VHB, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher. Quando existe transmissão materna do VHB, apesar da profilaxia adequada, deve ser considerada a interrupção da amamentação para reduzir o risco de aparecimento na criança de estirpes mutantes resistentes à lamivudina.

Fertilidade

Estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

Disfunção mitocondrial

Análogos de nucleósidos e nucleótidos demonstraram provocar um grau variável de dano mitocondrial *in vitro* e *in vivo*. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* e/ou após o nascimento a análogos de nucleósidos (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados de que durante o tratamento com lamivudina foram notificados mal-estar geral e fadiga. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas da lamivudina devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência de reações adversas e anomalias laboratoriais (com exceção do aumento de ALT e creatinafosfoquinase, ver seguidamente) foram semelhantes nos doentes tratados com placebo e lamivudina. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram mal-estar geral e fadiga, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta e amígdalas, cefaleias, desconforto e dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas seguidamente por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são atribuídas apenas às reações adversas consideradas como tendo pelo menos uma possível relação causal relacionada com a lamivudina. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As categorias de frequência atribuídas às reações adversas são principalmente baseadas na experiência colhida em ensaios clínicos incluindo um total de 1.171 doentes com hepatite B crónica a receber 100 mg de lamivudina.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito raros	Acidose láctica
Doenças do sistema imunitário	

Raros	Angioedema
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes	Elevações de ALT (ver secção 4.4)
Exacerbações de hepatite, detetadas primariamente por aumentos de ALT serológico, foram notificadas durante o tratamento e após descontinuação da lamivudina. A maioria dos acontecimentos foram autolimitados, tendo-se observado muito raramente casos fatais (ver secção 4.4).	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Aumento da creatinafosfoquinase
Frequentes	Afeções do músculo, incluindo mialgia e câibras*.
Desconhecido	Rabdomiólise

* Em estudos de fase III a frequência observada no grupo em tratamento com lamivudina foi não superior à observada no grupo a receber placebo.

População pediátrica

Com base em dados limitados em crianças com idades entre os 2 e os 17 anos, não foram identificadas quaisquer novas questões de segurança comparativamente aos adultos.

Outras populações especiais

Em doentes com infeção por VIH, foram notificados casos de pancreatite e de neuropatia periférica (ou parestesia). Em doentes com hepatite B crónica, não se observaram diferenças na incidência destas ocorrências entre os doentes tratados com placebo ou com lamivudina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Nos estudos de toxicidade aguda no animal, a administração de doses muito elevadas de lamivudina não provocou toxicidade em qualquer órgão. Os dados disponíveis sobre as consequências da sobredosagem aguda no ser humano são limitados. Não ocorreram mortes e os doentes recuperaram. Não foram identificados sinais ou sintomas específicos após tais sobredosagens.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado procedendo-se ao tratamento padrão de suporte, conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderia ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico - nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF05.

Mecanismo de ação

A lamivudina é um fármaco antivírico ativo contra o vírus da hepatite B, em todas as linhagens celulares estudadas e em animais infetados experimentalmente.

A lamivudina é metabolizada, quer por células infetadas, quer por células não infetadas, no derivado trifosfato (TP), a forma ativa do composto original. *In vitro*, a semivida intracelular do trifosfato nos

hepatócitos é de 17-19 horas. A lamivudina-TP atua como substrato da polimerase vírica do VHB.

A formação de mais ADN vírico é bloqueada pela incorporação de lamivudina-TP na cadeia e subsequente terminação desta.

A lamivudina-TP não interfere com o metabolismo normal dos desoxinucleótidos celulares. É também apenas um fraco inibidor das ADN-polimerases alfa e beta dos mamíferos. Além disso, a lamivudina-TP tem pouco efeito sobre o conteúdo em ADN das células de mamíferos.

Em ensaios relativos aos potenciais efeitos da lamivudina sobre as estruturas mitocondriais e conteúdo e função do ADN, esta não mostrou efeitos tóxicos apreciáveis. Tem um potencial muito baixo para diminuir o conteúdo em ADN das mitocôndrias, não é permanentemente incorporada no ADN mitocondrial e não atua como inibidor das ADN-polimerases gama mitocondriais.

Eficácia clínica e segurança

Experiência em doentes com HBC com AgHBe positivo e doença hepática compensada

Em estudos controlados a terapêutica com lamivudina durante 1 ano suprimiu significativamente a replicação do ADN VHB [34-57% dos doentes encontravam-se abaixo dos limites de deteção do teste (teste de hibridação da solução Abbott Genostics, LLOD <1,6pg/ml)], normalizou os níveis de ALT (40-72% dos doentes), induziu a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e deteção de AchBe com perda de ADN VHB [pelo teste convencional], 16-18% dos doentes), melhorou a histologia (38-52% dos doentes apresentaram um decréscimo ≥ 2 pontos no Índice da Atividade Histológica de Knodell [HAI]) e reduziu a progressão da fibrose (em 3-17% dos doentes) e da sua progressão para cirrose.

O tratamento continuado com lamivudina por mais 2 anos, em doentes que não obtiveram seroconversão AgHBe no primeiro ano de estudos controlados, resultou numa melhoria da fibrose em ponte. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 41/82 (50%) apresentaram melhoria da inflamação hepática e 40/56 (71%) dos doentes sem mutação YMDD do VHB melhoraram. Ocorreu melhoria da fibrose em ponte em 19/30 (63%) dos doentes sem a mutação YMDD e em 22/44 (50%) dos doentes com a mutação. Cinco por cento (3/56) dos doentes sem mutação YMDD e 13% (11/82) dos doentes com mutação YMDD demonstraram agravamento da inflamação hepática, comparativamente ao pré-tratamento. A progressão para cirrose ocorreu em 4/68 (6%) dos doentes com mutação YMDD, enquanto que nenhum doente sem a mutação evoluiu para cirrose.

Num extenso estudo de tratamento de doentes Asiáticos (NUCB3018) a taxa de seroconversão do AgHBe e a taxa de normalização da ALT no final do período de tratamento de 5 anos foi de 48% (28/58) e 47% (15/32), respetivamente. A seroconversão do AgHBe foi maior em doentes com níveis de ALT elevados; 77% (20/26) de doentes com ALT > 2 x LSN seroconvertido no pré-tratamento. No final de 5 anos, todos os doentes apresentavam níveis de ADN VHB indetetáveis ou inferiores aos do pré-tratamento.

Encontram-se sumarizados na tabela 2 resultados adicionais do ensaio segundo o estado da mutação YMDD.

Tabela 2: Resultados de eficácia de 5 anos em função do estado da mutação YMDD (Estudo Asiático) NUCB3018

<i>Estado da mutação YMDD do VHB</i>	Indivíduos, % (número)	
	YMDD ¹	Sem-YMDD ¹
<u>Seroconversão do AgHBe</u>		
- Todos os doentes	38 (15/40)	72 (13/18)
- Nível basal de ALT ≤ 1 x LSN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Nível basal de ALT > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>ADN VHB Indetetável</u>		
- Nível basal ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Semana 260 ⁴		
negativo	8 (2/25)	0
positivo < nível basal	92 (23/25)	100 (4/4)
positivo > nível basal	0	0
<u>Normalização de ALT</u>		
- Nível basal		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
acima do normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Semana 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
acima do normal < nível basal	21 (6/28)	0
acima do normal > nível basal	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Os doentes designados como mutantes YMDD foram aqueles com mutação YMDD do VHB ≥5% em qualquer dos pontos de controlo anual durante o período de 5 anos. Os doentes categorizados como não mutantes YMDD foram aqueles com estirpe selvagem do VHB >95% em todos os pontos de controlo anual durante o período de 5 anos do estudo.

2 Limite superior normal

3 Teste de hibridação da solução Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

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

Dados comparativos relativos ao estado da mutação YMDD estavam também disponíveis para determinação histológica, mas apenas até 3 anos. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 18/39 (46%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 9/39 (23%) apresentaram agravamento. Em doentes sem a mutação, 20/27 (74%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 2/27 (7%) apresentaram agravamento.

Após seroconversão do AgHBe, a resposta serológica e a remissão clínica são geralmente estáveis após interrupção da lamivudina. No entanto, pode ocorrer recidiva após seroconversão. Num estudo de seguimento a longo prazo, de doentes que tiveram previamente seroconversão e descontinuaram lamivudina, ocorreu recidiva virológica tardia em 39% dos indivíduos. Assim, após seroconversão do AgHBe os doentes devem ser monitorizados periodicamente para determinar a manutenção das respostas serológica e clínica. Em doentes que não mantenham uma resposta serológica estável deve considerar-se o retratamento com lamivudina ou com um fármaco antivírico alternativo para o controlo clínico do VHB.

Em doentes seguidos durante 16 semanas após descontinuação do tratamento de um ano, foi observado mais frequentemente elevação dos níveis de ALT pós-tratamento nos doentes em tratamento com lamivudina do que naqueles a tomar placebo. Na tabela 3 estão incluídos dados comparativos de pós-tratamento da elevação dos níveis séricos de ALT às semanas 52-68, em doentes

que descontinuaram a terapêutica com lamivudina à semana 52 e em doentes que receberam placebo durante todo o ensaio. A proporção de doentes que apresentou elevação da ALT pós-tratamento, em associação com um aumento nos níveis de bilirrubina, foi baixo e semelhante em doentes a receber lamivudina ou placebo.

Tabela 3: Elevação de ALT Sérica Pós-tratamento em 2 Estudos Controlados por Placebo Realizados em Adultos

Valores anormais	Doentes com elevação de ALT/ Doentes com Observações*	
	Lamivudina	Placebo
ALT \geq 2 x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT \geq 3 x valor basal**	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT \geq 2 x valor basal e ALT absoluto > 500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT \geq 2 x valor basal; bilirrubina > 2 x LSN e \geq 2 x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

*Cada doente pode estar representado em uma ou mais categorias.

**Comparável a toxicidade de Grau 3, de acordo com os critérios modificados da OMS

LSN = Limite superior normal

Experiência em doentes com HBC com AgHBe negativo

Dados iniciais indicam que a eficácia da lamivudina em doentes com HBC com AgHBe negativo é semelhante à eficácia em doentes com HBC com AgHBe positivo, com 71% dos doentes a apresentarem supressão do ADN VHB abaixo dos limites de deteção do teste, 67% com normalização da ALT e 38% com melhoria no HAI, após um ano de tratamento. Quando a lamivudina foi interrompida a maioria dos doentes (70%) apresentaram retorno da replicação vírica. Existe informação disponível proveniente de um extenso estudo de tratamento em doentes AgHBe negativos (NUCAB3017) tratados com lamivudina. Após dois anos de tratamento neste estudo, ocorreu normalização da ALT e níveis de ADN VHB indetectáveis em 30/69 (43%) e 32/68 (47%) doentes, respetivamente, e melhoria na classificação da necroinflamação em 18/49 (37%) doentes. Em doentes sem a mutação YMDD do VHB, 14/22 (64%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 1/22 (5%) apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Em doentes com a mutação, 4/26 (15%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 8/26 (31%) apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Nenhum doente, em qualquer dos grupos, evoluiu para cirrose.

Frequência do aparecimento da mutação YMDD do VHB e impacto na resposta ao tratamento

A lamivudina em monoterapia conduz à seleção da mutação YMDD do VHB em aproximadamente 24% dos doentes, após um ano de terapêutica, aumentando para 69% após 5 anos de terapêutica. O desenvolvimento da mutação YMDD do VHB está associado a uma resposta diminuída ao tratamento em alguns doentes, como demonstrado pelo aumento dos níveis de ADN VHB e elevação da ALT relativamente ao níveis prévios obtidos no decurso da terapêutica, progressão de sinais e sintomas da doença hepática e/ou agravamento dos achados hepáticos necro-inflamatórios. Tendo em conta o risco de mutação YMDD do VHB, a manutenção de lamivudina em monoterapia não é apropriada em doentes com valores séricos detetáveis de ADN VHB às 24 semanas de tratamento ou para além desse período (ver secção 4.4).

Num estudo duplamente cego realizado em doentes com HBC com mutação YMDD do VHB e doença hepática compensada (NUC20904), com uma reduzida resposta virológica e bioquímica à lamivudina (n=95), a adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez dia a 100 mg de lamivudina, durante 52 semanas, resultou numa redução média do ADN VHB de 4,6 log₁₀ cópias/ml, comparativamente a um aumento médio de 0,3 log₁₀ cópias/ml nos doentes a receber lamivudina em monoterapia. A normalização dos níveis da ALT aconteceu em 31% (14/45) dos doentes a receber terapêutica de associação versus 6% (3/47) a receber lamivudina isolada. A supressão vírica foi mantida (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano do tratamento até à semana 104 com doentes a mostrarem melhoria continuada nas respostas virológicas e bioquímicas.

Num estudo retrospectivo para determinar os fatores associados com o reaparecimento do ADN VHB, 159 doentes asiáticos AgHBe-positivos foram tratados com lamivudina e acompanhados durante um período médio de quase 30 meses. Aqueles com níveis de ADN VHB superiores a 200 cópias/ml aos 6 meses (24 semanas) de terapia com lamivudina tiveram uma probabilidade de 60% de desenvolverem a mutação YMDD comparados com 8% daqueles com níveis de ADN VHB inferiores a 200 cópias/ml às 24 semanas de terapia com lamivudina. O risco de desenvolver a mutação YMDD foi de 63% versus 13% com um valor limite de 1000 cópias/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

Experiência em doentes com doença hepática descompensada

Não foram realizados estudos controlados por placebo, por terem sido considerados inapropriados em doentes com doença hepática descompensada. Em estudos não controlados, em que a lamivudina foi administrada antes e durante o transplante, foi demonstrada supressão efetiva do ADN VHB e normalização da ALT. Quando a terapêutica com lamivudina se manteve após o transplante, verificou-se redução da reinfeção do transplante pelo VHB, maior redução do AgHBs e uma taxa de sobrevivência de um ano em 76–100% dos doentes.

Conforme esperado, devido à imunodepressão concomitante, a taxa de emergência da mutação YMDD do VHB após 52 semanas de tratamento, foi superior (36% - 64%) na população com transplante hepático, comparativamente aos doentes imunocompetentes com HBC (14% - 32%).

Quarenta doentes (AgHBe negativos ou AgHBe positivos) quer com doença hepática descompensada ou VHB recorrente a seguir a transplante hepático e mutação YMDD foram incluídos no braço aberto do estudo NUC20904. A adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez por dia à terapêutica com lamivudina 100 mg durante 52 semanas resultou num decréscimo médio do nível de ADN VHB de 4,6 log₁₀ cópias/ml. A melhoria da função hepática foi também observada após um ano de terapia. Este grau de supressão vírica foi mantido (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano de tratamento até à semana 104 e a maioria dos doentes apresentou melhorias dos marcadores da função hepática e continuou a retirar daí benefício clínico.

Experiência em doentes com HBC com fibrose em estado avançado ou cirrose

Num estudo controlado por placebo realizado em 651 doentes com hepatite B crónica clinicamente compensada e fibrose ou cirrose histologicamente confirmadas, o tratamento com lamivudina (duração média do tratamento de 32 meses) reduziu significativamente a taxa global de progressão da doença (34/436, 7,8%, para a lamivudina versus 38/215, 17,7% para placebo, p=0,001), demonstrado por uma redução significativa na proporção de doentes a apresentarem aumentos na pontuação da classificação Child-Pugh (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023) ou a desenvolverem carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). A taxa global de progressão da doença no grupo lamivudina foi superior para indivíduos com mutação YMDD do VHB detetável (23/209, 11%) comparativamente aos indivíduos sem mutação YMDD do VHB detetável (11/221, 5%). No entanto, a progressão da doença em indivíduos com mutação YMDD no grupo lamivudina foi inferior à progressão da doença no grupo placebo (23/209, 11% versus 38/214, 18%, respetivamente). Ocorreu seroconversão confirmada do AgHBe em 47% (118/252) dos indivíduos tratados com lamivudina e 93% (320/345) dos indivíduos a receber lamivudina tornaram-se ADN VHB negativos (VERSANT [versão 1], teste bADN, LLOD<0,7Meq/ml) durante o estudo.

Experiência em crianças e adolescentes

Foi realizado um estudo controlado por placebo, em 286 doentes com HBC compensada, com idades entre os 2 e os 17 anos. Esta população consistia primariamente em crianças com hepatite B mínima. Foi utilizada uma dose de 3 mg/kg, uma vez ao dia (até ao máximo de 100 mg/dia), em crianças entre os 2 e os 11 anos de idade e uma dose de 100 mg, uma vez ao dia, em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Estas dosagens necessitam de ser mais substanciadas. A diferença na taxa de seroconversão de AgHBe (diminuição de AgHBe e ADN VHB e deteção de AcHBe) entre placebo e lamivudina, não foi estatisticamente significativa nesta população (taxas após um ano foram 13% (12/95) para placebo versus 22% (42/191) para a lamivudina, p=0,057). A incidência da mutação YMDD do VHB foi semelhante à observada em adultos, variando de 19% na semana 52 até 45% em doentes tratados continuamente durante 24 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral em adultos varia normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (t_{max}) para concentrações séricas máximas (C_{max}) é de aproximadamente uma hora. Para doses terapêuticas, i.e., 100 mg uma vez por dia, a C_{max} é de 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, sendo os níveis mínimos de 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

A administração de lamivudina com alimentos resultou num atraso do t_{max} e numa C_{max} inferior (redução até 47%). No entanto, o grau de absorção da lamivudina não foi influenciado (com base na AUC); portanto, a lamivudina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

Em estudos de administração intravenosa, o volume de distribuição médio é de 1,3 l/kg. A lamivudina apresenta farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e baixa ligação à proteína plasmática albumina.

Dados limitados mostram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média LCR/concentração sérica de lamivudina, 2-4 horas após administração oral foi, aproximadamente de 0,12.

Biotransformação

A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da substância inalterada. A probabilidade de interações metabólicas de substâncias com a lamivudina é baixa devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (5-10%) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Eliminação

A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente de 0,3 l/h/kg. A semivida de eliminação observada é de 5 a 7 horas. A maior parte da lamivudina é excretada na urina sob a forma inalterada, por filtração glomerular e secreção ativa (sistema de transporte catiónico orgânico). A depuração renal é responsável por cerca de 70% da eliminação da lamivudina.

Populações especiais

Estudos em doentes com insuficiência renal mostram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessária redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

A farmacocinética da lamivudina não é afetada pela insuficiência hepática. Informação limitada obtida em doentes sujeitos a transplante hepático, mostra que a insuficiência da função hepática não tem impacto significativo na farmacocinética da lamivudina, a não ser quando acompanhada por disfunção renal.

Em doentes idosos, o perfil farmacocinético da lamivudina sugere que o envelhecimento normal, acompanhado de declínio da função renal, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade animal, a administração de lamivudina em doses elevadas não foi associada a toxicidade em qualquer órgão maior. Foram observados efeitos menores nos indicadores das funções hepática e renal, em conjunto com redução ocasional do peso do fígado, nas doses mais elevadas. A redução do número de eritrócitos e de neutrófilos foram considerados os efeitos com maior

probabilidade de relevância clínica. Estes acontecimentos foram observados com pouca frequência nos ensaios clínicos.

A lamivudina não foi mutagénica nos testes bacterianos mas, como muitos análogos de nucleósido, mostrou atividade num ensaio citogenético *in vitro* e no ensaio do linfoma no ratinho. A lamivudina não foi genotóxica *in vivo* em doses que originaram concentrações plasmáticas 60-70 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos previstos. Como a atividade mutagénica *in vitro* da lamivudina não pôde ser confirmada nos testes *in vivo*, conclui-se que a lamivudina não deve representar perigo genotóxico para doentes em tratamento.

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidência de teratogenicidade ou efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina induziu embriofetalidade precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no ser humano, mas este efeito não se observou no rato, mesmo quando exposto a níveis sistémicos muito elevados.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade a longo prazo efetuados com a lamivudina no rato e ratinho não mostraram qualquer potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose (20 % p/v)
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Ácido cítrico (anidro)
Propilenoglicol (E1520)
Citrato sódico
Aroma artificial de morango
Aroma artificial de banana
Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura: 1 mês

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com um frasco opaco, branco, de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho em polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 240 ml de solução oral de lamivudina. A embalagem também inclui um adaptador em polietileno para o aplicador, e um aplicador oral de 10 ml composto por um tubo em polipropileno (com graduação em ml) e um êmbolo em polietileno.

A embalagem contém um aplicador para administração oral, para medição precisa da dose prescrita de solução oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento ou material não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/114/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da AIM: 29 de julho de 1999
Data da última renovação: 23 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Comprimidos revestidos por película:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Reino Unido

ou

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

Solução oral:

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Reino Unido

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR: 28 COMPRIMIDOS, 84 COMPRIMIDOS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zeffix 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS: EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS, 84 COMPRIMIDOS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos
Lamivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR AO FRASCO: SOLUÇÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solução oral
lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 5 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém entre outros:
açúcar (sacarose), sódio, propilenoglicol (E1520), conservantes: para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cada frasco contém 240 ml de solução oral
A embalagem contém um aplicador oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Inutilizar um mês após a primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/114/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zeffix 5 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA SOLUÇÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solução oral
Lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 5 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém entre outros:
açúcar (sacarose), sódio, propilenoglicol (E1520), conservantes: para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cada frasco contém 240 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Inutilizar um mês após a primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/114/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zeffix 100 mg comprimidos revestidos por película lamivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zeffix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zeffix
3. Como tomar Zeffix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zeffix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zeffix e para que é utilizado

O componente ativo de Zeffix é a lamivudina.

Zeffix é usado para tratar a infeção por hepatite B a longo prazo (crónica) em adultos.

Zeffix é um medicamento antivírico que suprime o vírus da hepatite B e pertence a um grupo de medicamentos chamados *análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)*.

O vírus da hepatite B infeta o fígado, causa uma infeção a longo prazo (crónica), e pode provocar lesão do fígado. Zeffix pode ser usado em pessoas cujo fígado está danificado, mas ainda funciona normalmente (doença do fígado compensada) e em associação com outros medicamentos em pessoas cujo fígado está danificado e não funciona normalmente (doença do fígado descompensada).

O tratamento com Zeffix pode diminuir a quantidade de vírus da hepatite B no seu organismo. Esta ação deve conduzir a uma diminuição da lesão do fígado e à melhoria da sua função hepática. Nem todas as pessoas respondem da mesma maneira ao tratamento com Zeffix. O seu médico irá monitorizar a eficácia do seu tratamento com análises ao sangue regulares.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zeffix

Não tome Zeffix:

- se tem **alergia** à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na secção 6*).

→ **Verifique com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Algumas pessoas a tomar Zeffix ou outros medicamentos semelhantes correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. Necessita de ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se já tiver tido outros tipos de **doença do fígado**, tais como hepatite C
- se sofre de um **grave excesso de peso** (especialmente se for mulher).

→ **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Ver Secção 4** para mais informação sobre os riscos.

Não pare de tomar Zeffix sem o conselho do seu médico, pois há um risco de agravamento da sua hepatite. Quando deixar de tomar Zeffix o seu médico monitorizá-lo-á, por pelo menos quatro meses, para controlar quaisquer problemas. Será necessário recolher amostras sanguíneas para investigar qualquer aumento dos níveis das enzimas do fígado, que pode indicar lesão do fígado. Ver secção 3 para mais informação sobre como tomar Zeffix.

Proteja as outras pessoas

A infeção por hepatite B propaga-se por contacto sexual com outra pessoa que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas para injeção). Zeffix não irá impedi-lo de passar a infeção por hepatite B a outras pessoas. Para proteger as outras pessoas de ficarem infetadas com hepatite B:

- **Use um preservativo** quando tiver sexo oral ou com penetração.
- **Não arrisque transferências de sangue** – por exemplo, não partilhe agulhas.

Outros medicamentos e Zeffix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar um novo medicamento enquanto estiver a tomar Zeffix.

Estes medicamentos não devem ser usados com Zeffix:

- Medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
 - outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar a **infeção por VIH** (por vezes chamado de vírus da SIDA)
 - emtricitabina, usada para tratar a **infeção por VIH** ou **hepatite B**
 - cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**
- **Informe o seu médico** se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar Zeffix durante a gravidez.

Não interrompa o tratamento com Zeffix sem conselho do seu médico.

Amamentação

Zeffix pode passar para o leite materno. Se estiver a amamentar, ou a pensar em amamentar:

→ **Fale com o seu médico** antes de tomar Zeffix.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zeffix pode fazê-lo sentir-se cansado, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

→ Não conduza ou utilize máquinas a não ser que tenha a certeza de que não é afetado.

Zeffix contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Zeffix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Zeffix ajuda-o a controlar a sua infeção por hepatite B. É necessário que continue a tomá-lo todos os dias para controlar a sua infeção e impedir que a sua doença se agrave.

→ **Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Zeffix** sem consultar o seu médico.

Qual a quantidade a tomar

A dose usual de Zeffix é um comprimido (100 mg de lamivudina) uma vez por dia.

Se tiver problemas com os seus rins, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Está disponível uma solução oral de Zeffix para pessoas que precisam de uma dose mais baixa que o habitual, ou que não podem tomar comprimidos.

→ **Fale com o seu médico** se isto se aplica a si.

Se já está a tomar outro medicamento que contenha lamivudina para a infeção por VIH, o seu médico vai continuar a tratá-lo com a dose mais alta, (normalmente 150 mg duas vezes por dia), porque a dose de lamivudina de Zeffix (100 mg) não é suficiente para tratar a infeção por VIH. Se planeia alterar o seu tratamento para o VIH, discuta esta alteração primeiramente com o seu médico.

Tome o comprimido inteiro com água. Zeffix pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Zeffix do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiado Zeffix não é provável que tenha problemas graves. Se tomar acidentalmente demasiado, informe o seu médico ou farmacêutico, ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo para informações mais detalhadas.

Caso se tenha esquecido de tomar Zeffix

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Depois, continue o seu tratamento como antes. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar Zeffix

Não pode parar de tomar Zeffix sem consultar o seu médico. Existe um risco da sua hepatite piorar (*ver secção 2*). Quando parar de tomar Zeffix o seu médico irá monitorizá-lo por pelo menos quatro meses para verificar se existe algum problema. Isto significa que será preciso tirar amostras de sangue para verificar se existiu algum aumento dos níveis de enzimas do fígado, o que pode indicar lesão do fígado.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários que foram frequentemente notificados nos ensaios clínicos com Zeffix foram cansaço, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta, dor de cabeça, mal-estar e dor no estômago, náuseas, vômitos e diarreia, aumentos nas enzimas do fígado e nas enzimas produzidas nos músculos (*ver abaixo*).

Reação alérgica

As reações alérgicas são raras (podem afetar até 1 em 1000 pessoas). Os sinais incluem:

- inchaço das pálpebras, cara ou lábios
 - dificuldade em engolir ou respirar
- ➔ **Contacte um médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Zeffix.**

Efeitos secundários que se pensa que sejam causados por Zeffix

Um efeito secundário muito frequente (estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas) que pode aparecer em análises ao sangue é:

- um aumento no nível de algumas enzimas do fígado (*transaminases*), o que pode ser um sinal de inflamação ou de dano no fígado.

Um efeito secundário frequente (estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas) é:

- câibras e dores musculares
- erupção da pele ou urticária em qualquer parte do corpo

Um efeito secundário frequente que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- um aumento no nível de uma enzima produzida nos músculos (*creatinafosfoquinase*) o que pode ser um sinal de que o tecido corporal está danificado.

Um efeito secundário muito raro (estes podem afetar até 1 em 10000 pessoas) é:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue).

Outros efeitos secundários

Outros efeitos secundários ocorreram num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exata é desconhecida

- destruição do tecido muscular
- agravamento da doença hepática após paragem do tratamento com Zeffix ou durante o mesmo, se o vírus da hepatite B se tornar resistente ao Zeffix. Pode ser fatal em algumas pessoas.

Um efeito secundário que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- uma diminuição no número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*).

Se tiver quaisquer efeitos secundários

➔ **Fale com o seu médico ou farmacêutico.** Incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zeffix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zeffix

A substância ativa é a lamivudina. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400, polissorbato 80, óxidos de ferro amarelo e vermelho sintéticos.

Qual o aspeto de Zeffix e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Zeffix são fornecidos em embalagens seladas contendo 28 ou 84 comprimidos em blister. Os comprimidos são de cor bege, oblongos, biconvexos e com gravação “GX CG5” de um dos lados.

É possível que não estejam disponíveis todas as apresentações.

Fabricante

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

or

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90_00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

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

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 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

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 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o doente

Zeffix 5 mg/ml solução oral lamivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zeffix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zeffix
3. Como tomar Zeffix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zeffix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zeffix e para que é utilizado

O componente ativo de Zeffix é a lamivudina.

Zeffix é usado para tratar a infeção por hepatite B a longo prazo (crónica) em adultos.

Zeffix é um medicamento antivírico que suprime o vírus da hepatite B e pertence a um grupo de medicamentos chamados *análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)*.

O vírus da hepatite B infeta o fígado, causa uma infeção a longo prazo (crónica), e pode provocar lesão do fígado. Zeffix pode ser usado em pessoas cujo fígado está danificado, mas ainda funciona normalmente (doença do fígado compensada) e em associação com outros medicamentos em pessoas cujo fígado está danificado e não funciona normalmente (doença do fígado descompensada).

O tratamento com Zeffix pode diminuir a quantidade de vírus da hepatite B no seu organismo. Esta ação deve conduzir a uma diminuição da lesão do fígado e à melhoria da sua função hepática. Nem todas as pessoas respondem da mesma maneira ao tratamento com Zeffix. O seu médico irá monitorizar a eficácia do seu tratamento com análises ao sangue regulares.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zeffix

Não tome Zeffix:

- se tem **alergia** à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na secção 6*).

→ **Verifique com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Algumas pessoas a tomar Zeffix ou outros medicamentos semelhantes correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. Necessita de ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se já tiver tido outros tipos de **doença do fígado**, tais como hepatite C
- se sofre de um **grave excesso de peso** (especialmente se for mulher).

→ **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Ver Secção 4 para mais informação** sobre os riscos.

Não de tomar Zeffix sem o conselho do seu médico, pois há um risco de agravamento da sua hepatite. Quando deixar de tomar Zeffix o seu médico monitorizá-lo-á, por pelo menos quatro meses, para controlar quaisquer problemas. Será necessário recolher amostras sanguíneas para investigar qualquer aumento dos níveis das enzimas do fígado, que pode indicar lesão do fígado. Ver secção 3 para mais informação sobre como tomar Zeffix.

Proteja as outras pessoas

A infeção por hepatite B propaga-se por contacto sexual com outra pessoa que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas para injeção). Zeffix não irá impedi-lo de passar a infeção por hepatite B a outras pessoas. Para proteger as outras pessoas de ficarem infetadas com hepatite B:

- **Use um preservativo** quando tiver sexo oral ou com penetração.
- **Não arrisque transferências de sangue** – por exemplo, não partilhe agulhas.

Outros medicamentos e Zeffix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar um novo medicamento enquanto estiver a tomar Zeffix.

Estes medicamentos não devem ser usados com Zeffix:

- Medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol, se tomados regularmente)
 - outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar a **infeção por VIH** (por vezes chamado de vírus da SIDA)
 - emtricitabina, usada para tratar a **infeção por VIH** ou **hepatite B**
 - cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**
- **Informe o seu médico** se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar Zeffix durante a gravidez.

Não interrompa o tratamento com Zeffix sem conselho do seu médico.

Amamentação

Zeffix pode passar para o leite materno. Se estiver a amamentar, ou a pensar em amamentar:

→ **Fale com o seu médico** antes de tomar Zeffix.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zeffix pode fazê-lo sentir-se cansado, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

→ Não conduza ou utilize máquinas a não ser que tenha a certeza de que não é afetado.

Zeffix contém açúcar, conservantes, propilenoglicol e sódio

Se é diabético, tenha em atenção que cada dose de Zeffix (100 mg = 20 ml) contém 4 g de sacarose.

Zeffix contém sacarose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar Zeffix. A sacarose pode ser prejudicial para os dentes.

Zeffix contém conservantes (*para-hidroxibenzoatos*) que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém 400 mg de propilenoglicol por cada 20 ml.

Este medicamento contém 58.8 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/ mesa) por cada 20 ml. O que corresponde a 2.9 % da dose máxima diária recomendada para ingestão de sódio no adulto.

3. Como tomar Zeffix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Zeffix ajuda-o a controlar a sua infeção por hepatite B. É necessário que continue a tomá-lo todos os dias para controlar a sua infeção e impedir que a sua doença se agrave.

➔ **Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Zeffix** sem consultar o seu médico.

Qual a quantidade a tomar

A dose usual de Zeffix é 20 ml (100 mg de lamivudina) **uma vez por dia.**

Se tiver problemas com os seus rins, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa.

➔ **Fale com o seu médico** se isto se aplica a si.

Se já está a tomar outro medicamento que contenha lamivudina para a infeção por VIH, o seu médico vai continuar a tratá-lo com a dose mais alta, (normalmente 150 mg duas vezes por dia), porque a dose de lamivudina de Zeffix (100 mg) não é suficiente para tratar a infeção por VIH. Se planeia alterar o seu tratamento para o VIH, discuta esta alteração primeiramente com o seu médico.

Zeffix pode ser tomado com ou sem alimentos.

Veja o diagrama e as instruções após a secção 6 deste folheto informativo para saber como medir e tomar a dose do medicamento.

Se tomar mais Zeffix do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiado Zeffix não é provável que tenha problemas graves. Se tomar acidentalmente demasiado, informe o seu médico ou farmacêutico, ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo para informações mais detalhadas.

Caso se tenha esquecido de tomar Zeffix

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Depois, continue o seu tratamento como antes. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar Zeffix

Não pode parar de tomar Zeffix sem consultar o seu médico. Existe um risco da sua hepatite piorar (*ver secção 2*). Quando parar de tomar Zeffix o seu médico irá monitorizá-lo por pelo menos quatro meses para verificar se existe algum problema. Isto significa que será preciso tirar amostras de sangue para verificar se existiu algum aumento dos níveis de enzimas do fígado, o que pode indicar lesão do fígado.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários que foram frequentemente notificados nos ensaios clínicos com Zeffix foram cansaço, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta, dor de cabeça, mal-estar e dor no estômago, náuseas, vômitos e diarreia, aumentos nas enzimas do fígado e nas enzimas produzidas nos músculos (*ver abaixo*).

Reação alérgica

As reações alérgicas são raras (podem afetar até 1 em 1000 pessoas). Os sinais incluem:

- inchaço das pálpebras, cara ou lábios
 - dificuldade em engolir ou respirar
- ➔ **Contacte um médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Zeffix.**

Efeitos secundários que se pensa que sejam causados por Zeffix

Um efeito secundário muito frequente (estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas) que pode aparecer em análises ao sangue é:

- um aumento no nível de algumas enzimas do fígado (*transaminases*), o que pode ser um sinal de inflamação ou de dano no fígado.

Um efeito secundário frequente (estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas) é:

- câibras e dores musculares
- erupção da pele ou urticária em qualquer parte do corpo.

Um efeito secundário frequente que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- um aumento no nível de uma enzima produzida nos músculos (*creatinafosfoquinase*) o que pode ser um sinal de que o tecido corporal está danificado.

Um efeito secundário muito raro (estes podem afetar até 1 em 10000 pessoas) é:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue).

Outros efeitos secundários

Outros efeitos secundários ocorreram num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exata é desconhecida

- destruição do tecido muscular
- agravamento da doença hepática após paragem do tratamento com Zeffix ou durante o mesmo, se o vírus da hepatite B se tornar resistente ao Zeffix. Pode ser fatal em algumas pessoas.

Um efeito secundário que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- uma diminuição no número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*).

Se tiver quaisquer efeitos secundários

➔ **Fale com o seu médico ou farmacêutico.** Incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zeffix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C.

Inutilize um mês após a primeira abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zeffix

A substância ativa é a lamivudina. Cada ml da solução oral contém 5 mg de lamivudina.

Os outros componentes são: sacarose, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), ácido cítrico, propilenoglicol (E1520), citrato de sódio, aroma artificial de morango e de banana e água purificada.

Qual o aspeto de Zeffix e conteúdo da embalagem

A solução oral de Zeffix é fornecida em embalagem contendo um frasco de polietileno branco, com fecho resistente à abertura por crianças. A solução é límpida, incolor a amarelo pálido com sabor a morango/banana. O frasco contém 240 ml de solução de lamivudina (5 mg/ml). A embalagem inclui um aplicador para administração oral com graduação em ml e um adaptador do aplicador, o qual deve ser ajustado ao frasco antes da utilização.

Fabricante

Glaxo Operations UK Limited (trading as
Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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 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

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

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

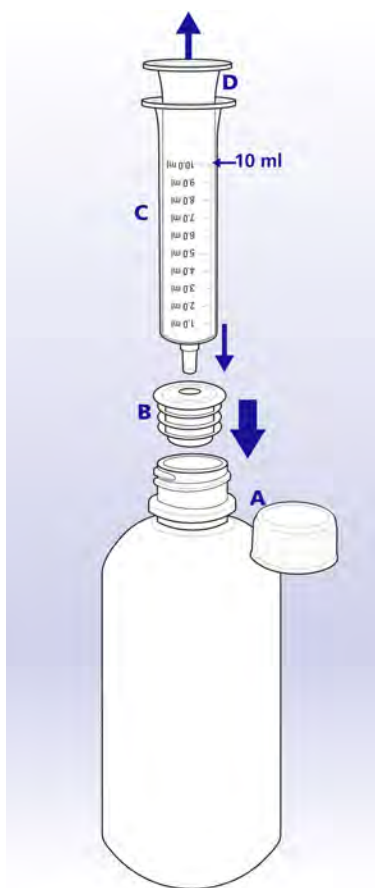
Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> .

Como medir a dose e tomar o medicamento



Para medir com precisão a sua dose, utilize o aplicador para administração oral incluído na embalagem (ver também a Secção 3).

Quando estiver cheio, o aplicador contém **10 ml de solução**.

1. **Remova do frasco a tampa resistente à abertura por crianças (A).** Mantenha-a em segurança.

2. Segure o frasco. **Empurre o adaptador da seringa (B) firmemente para dentro do gargalo do frasco, tanto quanto ele entrar.**
3. **Insira com firmeza o aplicador (C)** no adaptador.
4. Vire o frasco ao contrário.
5. **Puxe o êmbolo do aplicador (D)** até que o aplicador contenha a primeira porção da sua dose completa.
6. Volte o frasco para a posição vertical correta. **Retire o aplicador do adaptador.**
7. **Ponha o aplicador na sua boca**, colocando a extremidade do aplicador contra o interior da sua bochecha. **Pressione o êmbolo lentamente**, permitindo tempo para engolir. **Não pressione com muita força** e não esguiche o líquido para a parte de trás da garganta, ou pode sufocar.
8. **Repita os passos 3 a 7**, do mesmo modo, até ter tomado a sua dose total. Por exemplo, se a sua dose é de 20 ml, tem necessidade de tomar 2 aplicadores cheios de medicamento.
9. **Retire o aplicador do frasco e lave-o** convenientemente com água limpa. Deixe-o secar completamente antes de o utilizar outra vez. Deixe o adaptador no frasco.
10. **Feche bem o frasco** com a tampa.