

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeffix pilloli ta' 100 mg miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zeffix hu indikat għat-trattament tal-epatite B kronika f'adulti li għandhom:

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Pożoloġija

Adulti

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

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

Kemm idum it-trattament

Mhux magħruf l-aħjar tul ta' żmien tat-trattament.

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

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

Reżistenza klinika

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

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

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

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

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

Indeboliment fil-fwied

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

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkun qad jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament antiretrovirali kkombinat li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha tintuża .

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Attakk qawwi tal-epatite

Attakki qawwija waqt it-trattament

Attakki qawwija spontanji f'każijiet ta' epatite B kronika huma relattivament komuni u huma kkaratterizzati minn żjidi temporanji f'ALT fis-serum. Wara l-bidu ta' terapija antivirali, f'xi pazjenti, ALT fis-serum jista' jizjed waqt li l-livelli ta' HBV DNA jonqsu. F'pazjenti b'mard ikkumpensat tal-fwied, dawn iż-żjidi ta' ALT fis-serum ġeneralment ma kienux akkumpanjati

minn żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubin fis-serum jew sinjali ta' dekwensazzjoni tal-fwied.

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

Attakki qawwija wara li jitwaqqaf it-trattament

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

Attakki qawwija f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata

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

Għal pazjenti li wara t-trattament jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemmx dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' trattament mill-ġdid b'lamivudine.

Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi nukleosidi u nukleotidi jikkawżaw ħsara mitokondrijali li tvarja, kemm *in vitro* u kemm *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li kienu esposti għall-analogi nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid. L-effetti avversi l-aktar komuni li kienu rappurtati jinkludu mard fid-dem (anemija, newtopenja) u mard metaboliku (iperlajpeżimja). Ġew irrappurtati xi disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (ebbusija tal-muskoli, aċċessjoni,

imġiba mhux normali). Dawn id-disturbi newroloġiċi jistgħu jkunu tal-mument jew permanenti. Kull tarbija li għet esposta *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi għandha tibqa' tiġi ssorveljata klinikament u b'testijiet fil-laboratorju u għandha tkun investigata sew għal possibiltà ta' disfunzjoni tal-mitokondrija jekk jidhru xi sinjali jew sintomi rilevanti.

Pazjenti pedjatriċi

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

Epatite delta jew epatite C

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

Kuri immunosoppressivi

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

Monitoraġġ

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

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li bħalissa qegħdin jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament b'kors ta' kombinazzjoni antiretrovirali li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' anti-retrovirali oħra) għandha tintuża.

Id-doża tas-soltu ta' 100 mg ta' lamivudine użata għat-trattament ta' HBV mhijiex xierqa għal pazjenti li jakkwistaw l-HIV jew li huma infettati kemm bl-HBV u bl-HIV. Jekk pazjent b'infezzjoni tal-HIV mhux rikonoxxuta jew mhux ittrattata jiġi preskritt id-doża ta' lamivudine rakkomandata għat-trattament tal-HBV, x'aktarx li tirriżulta emerġenza rapida ta' reżistenza għall-HIV u limitazzjoni tal-għażliet ta' trattament minhabba d-doża sottoterapewtika u l-użu mhux xieraq ta' monoterapija għat-trattament tal-HIV. Pariiri u ttestjar tal-HIV għandhom jiġu offruti lill-pazjenti kollha qabel ma tibda t-trattament b'lamivudine għall-HBV u perjodikament waqt it-trattament.

Teħid tal-virus tal-epatite B

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

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

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

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

Eċċipjenti

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

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

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

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

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

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

Emtricitabine

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

Cladribine

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

Sorbitol

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

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

b'lamivudine għall-HBV meta wieħed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-omm. Fejn minkejja profilassi xierqa ikun hemm trasmissjoni tal-HBV mill-omm, għandu jiġi kkunsidrat waqfien tat-treddiġh biex jitnaqqas ir-riskju li jitfaċċaw fit-tarbija mutanti rezistenti għal lamivudine.

Fertilità

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta b'lamivudine, ma ġew identifikati ebda sinjali jew sintomi speċifiċi, ħlief dawk imniżżla b'ħala reazzjonijiet avversi.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml)

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

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

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

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

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

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

[†] Paragunabbli ma' tossicità ta' Grad 3 skont kriterji modifikati tal-WHO
ULN=il-limitu ta' fuq tan-normal.

Esperjenza f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeAg

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

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

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

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

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

Fi studju *double-blind* f'pazjenti b'CHB bil-mutant YMDD tal-HBV u b'mard ikkumpensat tal-fwied (NUC20904), b'rispons viroloġiku u bijokimiku għal lamivudine mnaqqas (n=95), iż-żieda ta' adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum flimkien ma' terapija b'lamivudine 100mg għal 52 ġimgha rriżulta f'nuqqas medju fl-HBV DNA ta' 4.6 log₁₀ kopji/ml meta komparat ma' zieda medja ta' 0.3 log₁₀ kopji/ml f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija. Il-livell ta' ALT ġie għan-normal f'31 % (14/45) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kkombinata meta komparat ma' 6 % (3/47) li kienu qed jirċievu lamivudine waħdu. Soppresjoni virali nżammet (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' trattament sa ġimgha 104 bil-pazjenti jibqgħu jkollhom titjib kontinwu fir-risponsi viroloġiċi u bijokimiċi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Esperjenza fit-tfal u adolexxenti

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Lamivudine hu assorbit sew mill-parti gastro-intestinali, u l-biodisponibilità ta' lamivudine li jittieħed mill-ħalq minn adulti hi normalment bejn 80% u 85%. Wara li din il-medicina tkun ittieħdet mill-ħalq, il-ħin medju (T_{max}) għal konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (C_{max}) hu bejn wieħed u ieħor ta' siegħa. F'livelli ta' dozi terapewtiċi, jiġifieri 100 mg darba kuljum, is- C_{max} huwa bejn wieħed u ieħor 1.1-1.5 $\mu\text{g/ml}$ u l-livelli t'isfel kienu 0.015-0.020 $\mu\text{g/ml}$.

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mis-sistema ta' lamivudine hi bejn wieħed u ieħor ta' 0.3 l/h/kg. In-nofs haġja (half life) tat-tneħħija osservata hi minn 18 sa 19 -il siegħa. Il-biċċa l-kbira ta' lamivudine titneħħa bla timbidel fl-awrina b'filtrazzjoni glomerulari u bi tneħħija attiva (is-sistema organika ta' trasport katjoniku). It-tneħħija ta' 70% ta' lamivudine issir mill-kliewi.

Popolazzjonijiet Speċjali

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-ġewwieni tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 400

Polysorbate 80

Iron oxides, sintetiċi, sofor u ħomor

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Double foil blisters, laminati bi klorur tal-polyvinyl.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 28 jew 84 pillola miksiya b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

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

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

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

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

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull doża ta' 20 ml fiha:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni li tittiehed mill-halq

Ĉar, bla kulur għal lewn isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zeffix hu indikat għat-trattament tal-epatite B kronika f'adulti li għandhom:

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Adulti

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

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

Kemm idum it-trattament

Mhux magħruf l-aħjar tul ta' żmien tat-trattament.

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

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

Reżistenza klinika

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Tneħħija ta' kreatinina ml/min	L-ewwel doża ta' taħlita likwida Zeffix li tittiehed mill-ħalq *	Doża ta' manteniment darba kuljum
-----------------------------------	--	--------------------------------------

30 to < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 to < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 to < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

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

Indeboliment fil-fwied

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

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li jkun qad jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament antiretrovirali kkombinat li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' antiretrovirali oħra) għandha tintuża.

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Attakk qawwi tal-epatite

Attakki qawwija waqt it-trattament

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

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

Attakki qawwija wara li twaqqaf it-trattament

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

Attakki qawwija f'pazjenti b'cirrozi mhux ikkumpensata

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

Pazjenti li juru sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied waqt jew wara t-trattament għandhom jiġu mmonitorjati aktar spiss kif xieraq.

Għal pazjenti li wara t-trattament jiżviluppaw sinjali ta' epatite rikorrenti, m'hemm dejta biżżejjed dwar il-benefiċċji ta' bidu ta' trattament mill-ġdid b'lamivudine.

Disfunzjoni tal-mitokondrija

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

Pazjenti pedjatriċi

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

Epatite delta jew epatite Ċ

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

Kuri immunosoppressivi

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

Monitoraġġ

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

Ko-infezzjoni bl-HIV

Għat-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV u li bhalissa qegħdin jirċievu jew jippjanaw li jirċievu trattament b'kors ta' kombinazzjoni antiretrovirali li jinkludi lamivudine, id-doża ta' lamivudine mogħtija b'riċetta għall-infezzjoni tal-HIV (normalment 150 mg/darbtejn kuljum flimkien ma' anti-retrovirali oħra) għandha tintuża.

Id-doża tas-soltu ta' 100 mg ta' lamivudine użata għat-trattament ta' HBV mhijiex xierqa għal pazjenti li jakkwistaw l-HIV jew li huma infettati kemm bl-HBV u bl-HIV. Jekk pazjent b'infezzjoni tal-HIV mhux rikonoxxuta jew mhux ittrattata jiġi preskritt id-doża ta' lamivudine

rakkomandata għat-trattament tal-HBV, x'aktarx li tirrizulta emergenza rapida ta' reżistenza għ all-HIV u limitazzjoni tal-għażliet ta' trattament minhabba d-doża sottoterapewtika u l-użu mhux xieraq ta' monoterapija għat-trattament tal-HIV. Pariri u ttestjar tal-HIV għandhom jiġu offruti lill-pazjenti kollha qabel ma tibda t-trattament b'lamivudine għall-HBV u perjodikament waqt it-trattament.

Tehid tal-virus ta' l-epatite B

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

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

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

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

Eċċipjenti

Sucrose

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

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

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

Sodium

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

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

Lamivudine huwa fil-biċċa l-kbira eliminat bit-tnixxija katjonika organika attiva. Wiehed għandu jqis il-possibiltà li ma jkunx jaqbel ma' prodotti mediċinali oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess hin, partikolarment meta r-rotta ewlenija ta' minn fejn jitneħħew hi t-tnixxija attiva tal-kliewi minn go

s-sistema ta' trasport katjonika organika eż. *trimethoprim*. Prodotti mediċinali oħra (eż. ranitidine, cimetidine) jitneħhew parzjalment b'dan il-mekkaniżmu u ġie muri li jaqblu ma' lamivudine.

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

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

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

Emtricitabine

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

Cladribine

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

Sorbitol

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Dejta disponibbli fil-bniedem mir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali li tirrapporta aktar minn 1000 riżultat mill-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat mit-tieni u t-tielet trimestru ta' esponiment fin-nisa tqal ma' tindikax effett ta' malformazzjoni u effett fil-fetu/fit-tarbija tat-

twelid. Inqas minn 1 % ta' dawn in-nisa ġew ittrattati għall-HBV, waqt li l-maġġoranza ġiet ittrattata għall-HIV f' dozi oġġla u b' medikazzjonijiet konkomitanti oħra. Jekk ikun meħtieġ klinikament, Zeffix jista' jintuża waqt tqala.

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

Treddiġh

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

Fertilità

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta b'lamivudine, ma ġew identifikati ebda sinjali jew sintomi specifici, hlief dawk imniżżla b'hala reazzjonijiet avversi.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

Tabella 2: Rizultati ta' effikaċja 5 snin skond l-istatus ta' YMDD (Studju Asjatiku) NUCB3018

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

- 5 Pazjenti meqjusa bħala mutant YMDD kienu daww b' ≥5% mutant YMDD tal-HBV f' kwalunkwe sena tul il-perijodu ta' hames snin. Pazjenti kkategorizzati bħala mingħajr il-mutant YMDD kienu daww b' > 95% HBV tat-tip selvaġġ f' kull sena tul il-perijodu ta' hames snin ta' l-istudju.
- 6 Limitu ta' fuq tan-normal
- 7 Soluzzjoni Abbott Genostics hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/ml)
- 8 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml)

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

Wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, ir-rispons seroloġiku u t-titfija klinika ġeneralment jibqgħu wara li twaqqaf l-lamivudine. Madankollu, wiehed jista jirkadi wara li jkun hemm

serokonverżjoni. Fi studju ta' tkompli fit-tul ta' pazjenti li kellhom serokonverżjoni qabel u waqqfu l-lamivudine, 39% tas-sugġetti marru lura viroloġikament wara żmien twil. Għalhekk, wara s-serokonverżjoni ta' HBeAg, pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati perijodikament biex wiehed ikun ċert li r-rispons seroloġiku u kliniku jibqa' tajjeb. F'pazjenti li ma jzommux rispons seroloġiku għal żmien twil, għandu jiġi kkunsidrat trattament mill-bidu b'lamivudine jew sustanza antivirali alternattiva biex jerga' jkun hemm kontroll kliniku tal-HBV.

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

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

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

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

[†] Paragunabbli ma' tossiċità ta' Grad 3 skont kriterji modifikati tal-WHO
ULN=il-limitu ta' fuq tan-normal.

Esperjenza f'pazjenti b'CHB negattiv għall-HbeA

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

Hemm tagħrif minn studju ta' trattament fit-tul, f'pazjenti negattivi għall-HbeAg (NUCAB3017) li rċewew trattament b'lamivudine. Wara sentejn ta' trattament f'dan l-istudju, kien hemm normalizzazzjoni ta' ALT u HBV DNA li ma jkunx osservat f'30/69 (43 %) u 32/68 (47 %) pazjent rispettivament u titjib fl-iskore nekro-infjammatorju f'18/49 (37 %) pazjent. F'pazjenti mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV, 14/22 (64 %) urew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 1/22 (5 %) pazjent mar għall-aġħar meta mqabbel ma' qabel ma mbeda t-trattament. F'pazjenti bil-mutant, 4/26 (15 %) pazjenti wrew titjib fl-iskore nekro-infjammatorju u 8/26 (31 %) pazjenti marru għall-aġħar meta mqabbla ma' qabel ma mbeda t-trattament. Ma kienx hemm pazjenti fl-ebda grupp li kellhom ċirrozi.

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

Monoterapija bil-lamivudine twassal għas-selezzjoni tal-mutant YMDD tal-HBV f'bejn wiehed u ieħor 24% ta' pazjenti wara sena ta' terapija u din tiżdied għal 69% wara 5 snin ta' terapija. L-

izvilupp tal-mutant YMDD tal-HBV huwa assoċjat, f'xi pazjenti, ma' rispons imnaqqas għat-trattament, kif muri mil-livell oġhla ta' HBV DNA u ta' ALT meta mqabbel mal-livelli ta' waqt it-terapija ta' qabel, mis-sinjali u s-sintomi avanzati tal-mard tal-fwied u/jew is-sejbiet nekro-infjammatorji epatiċi li sejrjn għall-agħar. Minhabba r-riskju tal-mutant YMDD tal-HBV, iż-żamma ta' monoterapija b'lamivudine mhijiex adatta għal pazjenti b'HBV DNA traċċabbli fis-serum fi żmien jew wara 24 ġimgha ta' trattament (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju *double-blind* f'pazjenti b'CHB bil-mutant YMDD tal-HBV u b'mard ikkumpensat tal-fwied (NUC20904), b'rispons viroloġiku u bijokimiku għal lamivudine mnaqqas (n=95), iż-żieda ta' adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum flimkien ma' terapija b'lamivudine 100mg għal 52 ġimgha rriżulta f'nuqqas medju fl-HBV DNA ta' 4.6 log₁₀ kopji/ml meta komparat ma' zieda medja ta' 0.3 log₁₀ kopji/ml f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu lamivudine bħala monoterapija. Il-livell ta' ALT ġie għan-normal f'31 % (14/45) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kkombinata meta komparat ma' 6 % (3/47) li kienu qed jirċievu lamivudine waħdu. Soppresjoni virali nżammet (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' trattament sa ġimgha 104 bil-pazjenti jibqgħu jkollhom titjib kontinwu fir-risponsi viroloġiċi u bijokimiċi.

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

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

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

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

Erbgħin pazjent (negattivi għal HBeAg jew pozzittivi għal HBeAg) b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied jew b'HBV li reġa' tfaċċa wara trapjant tal-fwied u bil-mutant YMDD dahlu wkoll f'parti *open label* tal-istudju NUC20904. Żjieda ta' 10 mg adefovir dipivoxil darba kuljum ma' terapija kontinwa ta' lamivudine 100mg għal 52 ġimgha wasslet għal tnaqqis medjan f'HBV DNA ta' 4.6 log₁₀ kopji/ml. Wara sena ta' terapija kien osservat ukoll titjib fil-funzjoni tal-fwied. Dan il-grad ta' soppresjoni virali inżamm (studju NUC20917 ta' wara) b'terapija kkombinata fit-tieni sena ta' trattament sa ġimgha 104 u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom titjib fil-markaturi tal-funzjoni tal-fwied u komplew jiksbu benefiċċju kliniku.

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

Fi studju kkontrollat bi placebo f'651 pazjent bl-epatite B kronika kkumpensata klinikament u b'fibrozi jew ċirrozi konfermati istoloġikament, trattament b'lamivudine (tul ta' żmien medju 32 xahar) naqqas sinifikament ir-rata ta' l-izvilupp totali tal-marda (34/436, 7.8 % għal lamivudine kontra 38/215, 17.7 % għal placebo, p=0.001), u dan intwera bi tnaqqis sostanzjali fil-proporzjon

ta' pazjenti b'żieda fil-*Child-Pugh scores* (15/436, 3.4 % kontra 19/215, 8.8 %, $p=0.023$) jew dawk li żviluppaw karċinoma epatoċellulari (17/436, 3.9 % kontra 16/215, 7.4 %, $p=0.047$). Ir-rata ta' l-iżvilupp totali tal-marda fil-grupp tal-lamivudine kienet oġġla f' dawk is-suġġetti bil-mutant YMDD tal-HBV DNA li jista' jiġi osservat (23/209, 11 %) meta mqabbla ma' dawk mingħajr il-mutant YMDD tal-HBV li jista' jiġi osservat (11/221, 5 %). Madankollu, l-iżvilupp tal-marda f'suġġetti b'YMDD fil-grupp tal-lamivudine kien anqas mill-iżvilupp tal-marda fil-grupp placebo (23/209, 11 % kontra 38/214, 18 % rispettivament). Serokonverżjoni ta' HBeAg ikkonfermata seħhet f'47 % (118/252) ta' suġġetti li rċewew trattament b'lamivudine u 93 % (320/345) ta' suġġetti li kienu qed jirċievu lamivudine saru negattivi għal HBV DNA (VERSANT [verżjoni 1], bDNA *assay*, LLOD < 0.7 MEq/ml) waqt l-istudju.

Esperjenza fit-tfal u adolexxenti

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Lamivudine hu assorbit sew mill-parti gastro-intestinali, u l-biodisponibilità ta' lamivudine li jittiehed mill-ħalq minn adulti hi normalment bejn 80% u 85%. Wara li din il-medicina tkun ittiehded mill-ħalq, il-hin medju (T_{max}) għal konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (C_{max}) hu bejn wiehed u iehor ta' siegħa. F'livelli ta' doži terapewtiċi, jiġifieri 100 mg darba kuljum, is- C_{max} huwa bejn wiehed u iehor 1.1-1.5 $\mu\text{g/ml}$ u l-livelli t'isfel kienu 0.015-0.020 $\mu\text{g/ml}$.

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mis-sistema ta' lamivudine hi bejn wieħed u ieħor ta' 0.3 l/h/kg. In-nofs ħajja (half life) tat-tneħħija osservata hi minn 18 sa 19 -il siegħa. Il-biċċa l-kbira ta' lamivudine titneħħa bla timbidel fl-awrina b'filtrazzjoni glomerulari u bi tneħħija attiva (is-sistema organika ta' trasport katjoniku). It-tneħħija ta' 70% ta' lamivudine issir mill-kliewi.

Popolazzjonijiet Speċjali

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

Flixxun abjad u opak magħmul minn polyethylene ta' densita' għolja (HDPE), b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Il-pakkett fih ukoll adapter-applikatur tal-polyethylene, u applikatur ta' 10ml biex magħmul minn miżura ta' kapaċita' tal-polyethylene (bil-gradwazzjonijiet tal-ml) u plangier tal-polyethylene.

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

Daqs tal-pakkett ta' 240 ml soluzzjoni orali ta' lamivudine.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

L- Irlanda

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

EU/1/99/114/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Lulju 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Pillola miksija b'rita:

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

Soluzzjoni li tittiehed mill-ħalq:

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

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

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

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

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

➔ Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabli

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeffix 100 mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għal użu mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zeffix 100mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL- PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Zeffix 100 mg
lamivudine

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Armih wara xahar li jkun infetaħ għall-ewwel darba

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

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

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

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

EU/1/99/114/003

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zeffix 5mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armih wara xahar li jkun infetaħ għall-ewwel darba

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/99/114/003

13. NUMRU TAL- LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zeffix 5 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zeffix 100 mg pilloli miksijin b'rita lamivudine

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Zeffix hija lamivudine.

Zeffix jintuża fit-trattament ta' infezzjoni fit-tul (kronika) tal-epatite B fl-adulti.

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

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

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

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

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu joffrilek pariri u ttestjar għall-infezzjoni tal-HIV qabel tibda t-trattament b'lamivudine għall-infezzjoni tal-epatite B u waqt it-trattament. Jekk għandek jew tiehu infezzjoni bl-HIV, ara sezzjoni 3.

Tihux Zeffix

- jekk inti **allergiku** għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- ➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan jghodd għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk qatt kellek tipi oħra ta' **mard tal-fwied**, bħal epatite Ċ
 - jekk għandek haġna **piż żejjed** (speċjalment jekk inti mara).
- ➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik.** Jista' jkollok bżonn visti ekstra, inkluż testijiet tad-demmm, waqt li tkun qed tiehu il-medikazzjoni tiegħek. **Ara Sezzjoni 4** għal aktar informazzjoni dwar ir-riskji.

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

Ipproteġi persuni oħra

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

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

Medicini oħra u Zeffix

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

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

Dawn il-medicini m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Zeffix:

- medicini (normalment likwidi) li fihom sorbitol jew alkoħol taz-zokkor ieħor (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
 - medicini oħra li fihom lamivudine, li jintużaw għat-trattament ta' **infezzjoni tal-HIV** (xi kultant imsejjaħ virus tal-AIDS)
 - emtricitabine jintuża għat-trattament ta' **infezzjoni tal-HIV** jew tal-epatite B
 - cladribine, jintuża għat-trattament ta' **lewkimja taċ-ċellula sufija**
- ➔ **Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiġi ttrattat bi kwalunkwe wieħed minn dawn.

Tqala

Jekk inti tqila, jekk inti taħseb li hriġt tqila, jew jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija:

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

Twaqqafx Zeffix bla ma tghid lit-tabib.

Treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Zeffix fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Żeffix

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

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

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

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

Kemm għandek tieħu

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

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

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

Pazjenti li wkoll għandhom jew jistgħu jieħdu infezzjoni bl-HIV

Jekk għandek jew tieħu HIV li mhux qed jiġi ttrattat b'medicini waqt li qed tieħu lamivudine għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite B, il-virus tal-HIV jista' jiżviluppa reżistenza għal ċerti medicini tal-HIV u jsir aktar diffiċli biex jiġi ttrattat. Lamivudine jista' jintuża wkoll biex jittratta infezzjoni bl-HIV. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni bl-HIV. It-tabib tiegħek jista' jittrattak b'medicina oħra li fiha doża oghla ta' lamivudine, ġeneralment 150 mg darbtejn kuljum, peress li d-doża aktar baxxa ta' 100 mg lamivudine mhix biżżejjed biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel it-trattament tal-HIV tiegħek, l-ewwel tiddiskuti din il-bidla mat-tabib tiegħek.

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

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

Jekk tiehu aktar Zeffix milli suppost

Jekk bi żball tiehu ż-żejjed Zeffix, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi spatar qrib għal xi parir li tkun tehtieg. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Zeffix.

Jekk tinsa tiehu Zeffix

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

Tieqafx tiehu Zeffix

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

4. Effetti sekondarji possibli

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

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

Reazzjoni allergika

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

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

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

Effetti sekondarji maħsuba li huma kkawżati minn Zeffix

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji oħra

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

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

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

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

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Zeffix

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zeffix

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

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

Kif jidher Zeffix u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Il-Manifattur

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Zeffix u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Zeffix hija lamivudine.

Zeffix jintuża għat-trattament ta' infezzjoni fit-tul (kronika) tal-epatite B fl-adulti.

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

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

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

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

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu joffrilek pariri u ttestjar għall-infezzjoni tal-HIV qabel tibda t-trattament b'lamivudine għall-infezzjoni tal-epatite B u waqt it-trattament. Jekk għandek jew tiehu infezzjoni bl-HIV, ara sezzjoni 3.

Tihux Zeffix

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

Ipproteġi persuni oħra

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

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

Medicini oħra u Zeffix

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

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

Dawn il-medicini m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Zeffix:

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

➔ **Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiġi ttrattat bi kwalunkwe wieħed minn dawn.

Tqala

Jekk inti tqila, jekk inti taħseb li ħriġt tqila, jew jekk inti qed tippjana li jkollok tarbija:

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

Treddiġh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Zeffix fih zokkor, preservattivi, propylene glycol u sodium

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

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

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

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

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

3. Kif għandek tieħu Żeffix

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

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

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

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

Kemm għandek tieħu

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

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

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

Pazjenti li wkoll għandhom jew jistgħu jieħdu infezzjoni bl-HIV

Jekk għandek jew tieħu HIV li mhux qed jiġi ttrattat b'medicini waqt li qed tieħu lamivudine għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite B, il-virus tal-HIV jista' jiżviluppa rezistenza għal ċerti medicini tal-HIV u jsir aktar diffiċli biex jiġi ttrattat. Lamivudine jista' jintuza wkoll biex jittratta

infezzjoni bl-HIV. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni bl-HIV. It-tabib tiegħek jista' jitrattak b' medicġna oħra li fiha doġa oġhla ta' lamivudine, ġeneralment 150 mg darbtejn kuljum, peress li d-doġa aktar baxxa ta' 100 mg lamivudine mhix biżżejjed biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV. Jekk qed tippjana biex tbiddel it-trattament tal-HIV tiegħek, l-ewwel iddiskuti din il-bidla mat-tabib tiegħek.

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

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

Ara d-dijagramma u l-istruzzjonijiet wara sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett għal tagħrif dwar kif tkejjel u tieħu doġa ta' medicġna.

Jekk tieħu aktar Zeffix milli suppost

Jekk bi żball tieħu żżejjed Zeffix, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew ikkuntattja lill-emergenza ta' xi spatar qrib għal xi parir li tkun teħtieġ. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Zeffix.

Jekk tinsa tieħu Zeffix

Jekk tinsa tieħu doġa, ħudha malli tiftakar. Wara kompli t-trattament tiegħek bħal qabel. Tieħux doġa doppja biex tpatti għal doġa li tkun insejt tieħu.

Tieqafx tieħu Zeffix

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

4. Effetti sekondarji possibli

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

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

Reazzjoni allergika

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

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

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

Effetti sekondarji maħsuba li huma kkawżati minn Zeffix

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji oħra

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

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

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

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

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Zeffix

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

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

Armih xahar wara li jkun infetah

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zeffix

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

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

Kif jidher Zeffix u l-kontenut tal-pakkett

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

Il-Manifattur

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

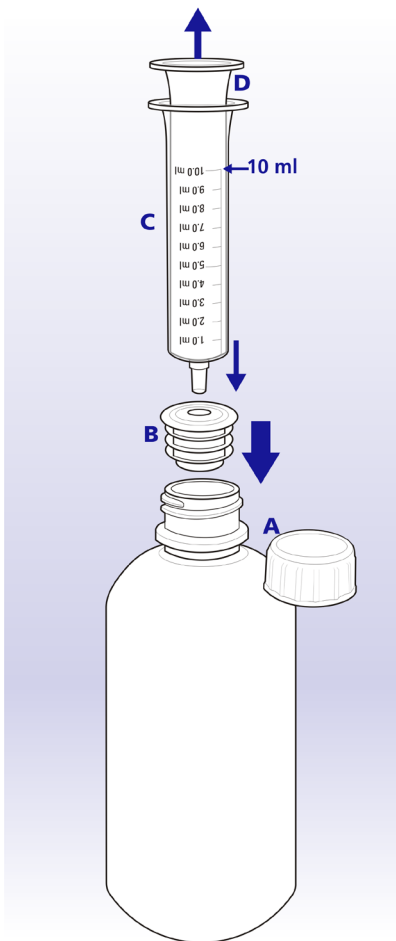
United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Kif tkejjel id-doża u tiehu l-medicina



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

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

1. **Nehhi t-tgeżwira tal-plastik** mill-applikatur/adattur.
2. **Nehhi l-adattur** mill-applikatur.
3. **Nehhi l-ghatu li ma jinfetaħx mit-tfal tal-flixxun (A)** u zommu f' post sikur.
4. Żomm il-flixxun. **Dahhal l-adattatur (B) il-ġewwa kemm tista' fl-għonq tal-flixxun.**
5. **Dahhal l-applikatur (C)** tajjeb fl-adattatur.
6. Aqleb il-flixxun rasu l-isfel.
7. **Iġbed il-plaġer tal-applikatur (D) 'il barra** sakemm l-applikatur ikun fih l-ewwel porzjon tad-doża shiħa tiegħek.
8. Erga dawwar il-flixxun rasu 'l fuq. **Nehhi l-applikatur mill-adattur.**

9. **Poġġi l-applikatur f'halqek**, bit-tarf tal-applikatur man-naħa ta' ġewwa ta' haddejk. **Għafas il-plaġer bil-mod**, biex tagħti çans li tibla. **Tgħafasx iż-żejjed** u titfax il-likwidu fin-naħa ta' wara ta' griżmejk, għax tista' tifga.
10. **Irrepeti passi 5 sa 9** bl-istess mod sakemm tkun ħadt id-doża shiħa tiegħek. Eżempju, jekk id-doża tiegħek hija 20 ml, għandek tiegħu 2 siringi mimlija ta' mediċina.
11. **Nehhi l-applikatur mill-flixxun u aħslu** tajjeb f'ilma nadif. Halli jinxef tajjeb qabel ma terġa' tużah. Halli l-adattatur fil-flixxun.
12. **Aghlaq il-flixxun sew** bl-għatu.

Armi s-soluzzjoni orali xahar wara l-ewwel ftuħ.