



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Epivir®

lamivudina

APRESENTAÇÃO

Epivir® solução oral é apresentado em frascos de 240 mL, acompanhados de seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de **Epivir®** solução oral contém:

lamivudina 10 mg

veículo*q.s.p..... 1 mL

*sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma artificial de morango, aroma artificial de banana, ácido cítrico anidro, propilenoglicol, citrato de sódio, NaOH/HCl e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epivir® é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em adultos e crianças, em associação com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Epivir® reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usado em combinação com a zidovudina¹.

The Antiretroviral Pregnancy Registry

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatos prospectivos de mais de 11.000 casos de exposição à lamivudina durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 4.200 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 6.900 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo o número de nascimentos com deficiências congênitas de 135 198, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestres foi de 3,2% (2,6; 3,7%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,8% (2,4; 3,2%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve aumento do risco das principais deficiências congênitas para **Epivir®** comparando com a taxa de base observada nos registros (*Pregnancy Registry*).

¹ ERON, JJ. et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med*, 333(25): 1662-1669, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos.

A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. É também ativa contra isolados clínicos de HIV resistentes azidovudina. A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, cuja meia vida intracelular é de 16-19 horas. O 5'-trifosfato de lamivudina é um inibidor fraco das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV. Seu principal mecanismo de ação é o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Não foi observado antagonismo *in vitro* com a lamivudina e outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina).

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA de mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Portanto, possui, *in vitro*, alto índice terapêutico. A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes vivendo com HIV-1 tratados com terapia antirretroviral que contém lamivudina. O mutante M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa do M184V é limitada à classe de agentes antirretrovirais inibidores de nucleosídeos. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, abrigando somente a mutação do M184V. O M184V TR mutante apresenta suscetibilidade à didanosina e à zalcitabina quatro vezes menor. A significância clínica dessas descobertas permanece desconhecida. Os testes de sensibilidade *in vitro* ainda não foram padronizados, e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.



Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina, ou combinada com regimes de tratamento que contêm zidovudina, resulta na redução significativa do risco de progressão da doença e da mortalidade. Relatou-se redução da sensibilidade *in vitro* à lamivudina em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com Epivir®. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que Epivir® mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes antirretrovirais da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos).

Terapias antirretrovirais múltiplas que contêm lamivudina têm demonstrado efetividade tanto em pacientes que nunca receberam terapia antirretroviral como naqueles que apresentam o vírus com mutações do M184V.

A relação entre a suscetibilidade do HIV *in vitro* à lamivudina e a resposta clínica à terapia ainda está em fase de investigação.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, junho de 1998) recomendam que uma combinação de zidovudina e Epivir® seja administrada rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição acidental a sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição, e dados que apoiem essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida no nível gastrointestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio ($T_{\text{máx}}$) para atingir a concentração sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a $C_{\text{máx}}$ é da ordem de 1-1,9 µ/mL. Não há necessidade de ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observados atraso do $T_{\text{máx}}$ e redução da $C_{\text{máx}}$ (redução de até 47%).

Distribuição

Com base em estudos com o medicamento por via intravenosa, constatou-se que o volume médio de distribuição é de 1,3 L/kg, e a meia vida terminal média de eliminação, de cinco a sete horas. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstraram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro dentro de duas a quatro horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. O verdadeiro grau de penetração e a relação com qualquer eficácia clínica são desconhecidos.

Metabolismo e eliminação

O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%). A molécula ativa, 5'-trifosfato de lamivudina intracelular, possui meia-vida prolongada na célula (16 a 19 horas), em comparação à meia-vida da lamivudina plasmática (cinco a sete horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, Epivir® 300 mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a Epivir® 150 mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à $C_{\text{máx}}$ do trifosfato intracelular. A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros produtos medicinais é baixa, devido ao seu metabolismo, à limitada ligação com as proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

Farmacocinética em crianças

De forma geral, a farmacocinética da lamivudina em crianças é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55% a 65%) é reduzida em crianças menores de 12 anos. Além disso, o *clearance* é aumentado em crianças muito novas e diminui com a idade, aproximando-se dos valores de referência para os adultos por volta dos 12 anos. Descobertas recentes indicam que a exposição em crianças com 2 a <6 anos de idade podem ser reduzidas em aproximadamente 30% quando comparada a outras faixas etárias. Os dados que corroboram essa conclusão ainda são aguardados. Atualmente, os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz nesse grupo de pacientes.

Existem dados farmacocinéticos limitados sobre pacientes com menos de 3 meses. Em neonatos com uma semana de vida, o *clearance* da lamivudina oral é reduzido em comparação ao de pacientes pediátricos, provavelmente pela função renal imatura e absorção variável. Portanto, para alcançar uma concentração similar à de adultos e crianças, a dose recomendada para neonatos é de 2 mg/kg, duas vezes ao dia. Não existem dados disponíveis em neonatos acima de uma semana de idade.

Farmacocinética em idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade.



Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática da lamivudina (área sob a curva – AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem da lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina < 50 mL/min (ver Posologia e Modo de Usar).

Farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática

Dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pela insuficiência hepática.

Farmacocinética durante a gravidez

A farmacocinética da lamivudina em grávidas é similar à de mulheres adultas não-grávidas. Em humanos, de acordo com a transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração plasmática no recém-nascido é similar à da mãe e à do soro do cordão umbilical no parto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Epivir®** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Epivir® não é recomendado para uso monoterápico.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo-se o uso de **Epivir®**, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou de contaminação por sangue. Portanto, é necessário adotar as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com **Epivir®**, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Por isso, devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal de moderada à grave, a concentração plasmática da lamivudina (AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. Portanto, a dose deve ser ajustada (ver Posologia e Modo de Usar).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com **Epivir®**. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de **Epivir®** até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (com a ocorrência de casos fatais) durante o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinações, incluindo a lamivudina. A maioria ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica consistem em fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar **Epivir®** a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com **Epivir®** deve ser suspenso particularmente aos pacientes com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica com ou sem hepatite (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

Redistribuição de gordura

Redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, aumento da camada de gordura dorso-cervical (*buffalo hump*), perda de gordura periférica e facial, aumento das mamas, elevação dos níveis de lipídios séricos e glicose sanguínea têm sido observados, tanto separadamente quanto juntos, em alguns pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada (ver Reações Adversas). Apesar de todos os integrantes das classes de medicamentos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos estarem associados a um ou mais desses eventos adversos específicos, relacionados a uma síndrome normalmente conhecida como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre os exemplares das respectivas classes terapêuticas. Além disso, a síndrome lipodistrófica tem etiologia multifatorial, exemplificada pelo status da doença pelo HIV, a idade avançada e a duração do tratamento antirretroviral, e todos desempenham um importante papel, possivelmente sinérgico. As consequências em longo prazo desses eventos adversos são desconhecidas.

O exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve ser considerada a quantificação dos lipídios séricos e da glicose sanguínea. Distúrbios lipídicos devem ser tratados de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes vivendo com HIV e com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral, uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar condições médicas graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do tratamento antirretroviral. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por



ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial de **Epivir®** têm demonstrado que alguns pacientes vivendo com hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência da doença, no caso de descontinuação do uso do medicamento. Isso pode ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de **Epivir®** for descontinuado em pacientes coinfectados por HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Além disso, com base na farmacologia do medicamento, é impossível prever qualquer efeito prejudicial sobre essas atividades. No entanto, devem-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos de **Epivir®** quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com **Epivir®** dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Epivir® foi avaliado pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 11.000 mulheres durante a gestação e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina em comparação com a taxa de base (ver Resultados de Eficácia). No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso do **Epivir®** durante a gravidez não foi estabelecida. Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. O uso de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível. Embora os estudos de reprodução em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em humanos, achados em coelhas sugerem risco potencial de letalidade precoce do embrião. Tem havido relatos de elevações leves e transitórias nos níveis de lactato, que podem ter ocorrido devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos *in utero* ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). A relevância clínica de elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Tem havido também relatos raros de atraso no desenvolvimento, ataques epiléticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou pós-parto. Tais achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Alguns profissionais de saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não for viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Em um estudo, após a administração oral repetida de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia, esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), a proporção leite materno:soro materno variou entre 0,6 e 0,33. A concentração média de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/mL e não foi detectável em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/mL). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina, metabólito ativo da lamivudina em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Categoria C de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes diabéticos devem levar em consideração que **Epivir®** solução oral contém sacarose.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Carcinogênese/Mutagênese

A lamivudina não foi mutagênica nos testes bacterianos mas, como muitos análogos de nucleosídeos, apresentou esta ação em ensaio citogenético *in vitro* e em ensaio em linfoma de ratos. A lamivudina não foi genotóxica *in vivo* em doses que forneceram concentrações plasmáticas de cerca de 40 a 50 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos previstos. Como a atividade mutagênica *in vitro* da lamivudina não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, conclui-se que **Epivir®** não representa um risco genotóxico aos pacientes. Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de longo prazo lamivudina oral em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico.

Toxicologia Reprodutiva

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de teratogenicidade e não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina causou pequenos aumentos na perda embrionária precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no homem. No entanto, não houve evidência de perda de embriões em ratos com níveis de exposição de cerca de 35 vezes a exposição clínica (com base na $C_{máx}$).

Toxicologia Animal



A administração de lamivudina em estudos de toxicidade em animais com doses muito elevadas não foi associada a qualquer toxicidade orgânica maior. Reduções na contagem de eritrócitos e neutrófilos foram identificadas como os efeitos mais prováveis a ter relevância clínica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probabilidade de qualquer interação é baixa, em virtude de o fármaco apresentar metabolismo limitado e ligação reduzida com as proteínas plasmáticas, com eliminação renal quase completa na sua forma inalterada.

A lamivudina é predominantemente eliminada pela secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interação com outras drogas deve ser considerada, particularmente, quando a principal via de eliminação for a secreção renal ativa mediante o transporte catiônico orgânico, como é o caso da trimetoprima. Outras drogas, tais como a ranitidina e a cimetidina, são parcialmente eliminadas através desse mecanismo, mas não demonstraram interação com a lamivudina.

É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniônica orgânica ativa como pela filtração glomerular.

zidovudina: um aumento discreto na C_{max} da zidovudina (28%) foi observado quando essa droga é administrada em associação com a lamivudina. Contudo, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, nas doses de 160 mg/800 mg (cotrimoxazol), aumentou a concentração da lamivudina em aproximadamente 40%, devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha alteração da função renal, nenhum ajuste de dosagem da lamivudina é necessário (ver Posologia e Modo de Usar). A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima e do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.

zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Dessa forma, não é recomendado o uso de **Epivir®** em combinação com a zalcitabina.

entricitabina: **Epivir®** pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para **Epivir®** quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de **Epivir®** em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina como associação em dose fixa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

Epivir® solução oral deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C. Recomenda-se descartar a solução um mês após a abertura do frasco. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por um mês

Aspectos físicos/características organolépticas

Solução clara, de incolor a amarelo-pálido, com odor de fruta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

A terapia com **Epivir®** deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.

Epivir® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Epivir® solução oral é adequado para o uso em crianças e para pacientes incapazes de utilizar a formulação em comprimidos.

Posologia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

A dose recomendada de **Epivir®** é de 300 mg (30 mL) ao dia, administrando-se 150 mg (15 mL), duas vezes ao dia ou 300 mg (30 mL) uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade

A dose recomendada de **Epivir®** é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg ao dia (30 mL).



Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Idosos

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) de lamivudina é aumentada devido à redução do *clearance* (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

A dosagem deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* de creatinina <50 mL/min, como demonstrado na tabela abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deverá ser aplicado em pacientes pediátricos com insuficiência renal (ver segunda tabela).

Posologia recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos com comprometimento renal

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	150 mg (15 mL)	150 mg (15 mL)	uma vez ao dia
15 até < 30	150 mg (15 mL)	100 mg (10 mL)	uma vez ao dia
5 até < 15	150 mg (15 mL)	50 mg (5 mL)	uma vez ao dia
< 5	50 mg (5 mL)	25 mg (2,5 mL)	uma vez ao dia

Posologia recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos com comprometimento renal

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	4 mg/kg	4 mg/kg	uma vez ao dia
15 até < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg	uma vez ao dia
5 até < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg	uma vez ao dia
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg	uma vez ao dia

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática moderada ou grave, exceto se acompanhada de comprometimento renal (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O uso incorreto causa resistência do vírus e falha no tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de Epivir® como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se sua ocorrência está diretamente relacionada com a droga ou se é resultado da própria doença subjacente.

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência. As frequências são definidas como:

Muito comum (> 1/10)

Comum (> 1/100 e < 1/10)

Incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Hiperlactemia; dor de cabeça; náuseas, vômitos, dor na porção superior do abdômen, diarreia; *rash* cutâneo; alopecia; artralgia; distúrbios musculares; fadiga, febre, mal-estar.

- **Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório da concentração plasmática de enzimas hepáticas (TGP, TGO).

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):

- Acidose láctica (ver Advertências e Precauções); pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta; aumento da concentração de amilase sérica; rabdomiólise.

Reações muito raras (< 1/10.000):

- Aplasia de células vermelhas; parestesia. Neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver Advertências e Precauções). A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular das drogas antirretrovirais.



Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existem dados limitados sobre as consequências da ingestão de superdosagem em humanos. Nenhum caso fatal foi relatado, e todos os pacientes se recuperaram. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado após superdosagem.

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado e, se necessário, receber tratamento de suporte padronizado. Uma vez que a lamivudina é eliminada com a diálise, a hemodiálise contínua pode ser usada no tratamento da superdosagem, apesar de não ter sido estudada.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc. - 7333 Mississauga Road North

Mississauga, Ontário, L5N 6L4 – Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MINISTÉRIO DA SAÚDE.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO – O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO

Epivir_sol_oral_GDS20_IPI08_L0612





LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Epivir®
lamivudina

APRESENTAÇÃO

Epivir® é apresentado sob a forma de solução oral, em frascos de 240 mL, acompanhados de seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de **Epivir®** solução oral contém:

lamivudina 10 mg

veículo*q.s.p..... 1 mL

*sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma artificial de morango, aroma artificial de banana, ácido cítrico anidro, propilenoglicol, citrato de sódio, NaOH/HCl e água purificada.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epivir®, em associação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Epivir® pertence a um grupo de medicamentos antivirais, também conhecidos como antirretrovirais, chamado de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRNs). Eles são usados para tratar infecções pelo HIV.

Epivir® não cura a infecção pelo HIV. Este medicamento reduz a quantidade do vírus HIV no seu corpo, mantendo-o em níveis baixos. **Epivir®** também aumenta a contagem de células CD₄. Essas células são um dos tipos de glóbulos brancos do sangue e desempenham importante papel na defesa e manutenção do sistema imune (de defesa), bem como no combate às infecções. **Epivir®** demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV. A resposta ao tratamento, porém, varia de acordo com o paciente. Seu médico irá monitorar a eficiência do seu tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use este medicamento caso você seja alérgico à lamivudina ou a qualquer um dos componentes de **Epivir®** (ver Composição, em Identificação do Medicamento).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Epivir® não é recomendado para ser usado como único medicamento no tratamento da infecção pelo HIV.

Não pare de tomar a medicação, a não ser por orientação médica.

Você precisará tomar **Epivir®** todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar sua condição e retarda o avanço da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você pode continuar a desenvolver infecções e outros males associados à doença pelo HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente.

Durante o tratamento, seu médico irá recomendar a realização de exames de sangue, para avaliar seu



tratamento e monitorar as possíveis reações adversas.

Transmissão da infecção

Atenção: O tratamento com **Epivir®** não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir a transmissão do vírus, como o uso de preservativos e não compartilhar agulhas.

Pacientes com comprometimento renal (nos rins)

Discuta o uso de **Epivir®** com seu médico, caso você tenha problemas nos rins. A dose padrão de **Epivir®** poderá ser reduzida.

Pancreatite

Inflamação do pâncreas (pancreatite) tem sido observada em alguns pacientes que tomam **Epivir®**. Entretanto, ainda não está claro se isso se deve ao tratamento com o medicamento ou à doença provocada pelo HIV. Os sintomas são dores abdominais, náuseas e vômitos. Se você desenvolver esses sintomas, avise seu médico.

Acidose láctica

A classe de medicamentos a qual pertence **Epivir®**, os ITRNs, pode causar uma condição chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), assim como aumento do fígado. Esse efeito colateral é raro, porém sério, mas grave e pode ser fatal. A acidose láctica ocorre com mais frequência em mulheres e nos pacientes que tinham doença hepática antes de iniciar o tratamento. Os sinais de acidose láctica incluem dificuldades para respirar, sonolência, dormência ou fraqueza nos membros, enjoo, vômito e dor de estômago. Seu médico irá monitorar regularmente esse efeito enquanto você estiver usando **Epivir®**.

Redistribuição de gordura

Pode ocorrer redistribuição, acúmulo ou perda de gordura corporal em pacientes que recebem tratamento combinado com antirretrovirais. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal, como perda de gordura nas pernas, braços ou rosto, acúmulo de gordura na região abdominal ou na parte de trás do pescoço ou parte superior das costas.

Síndrome de reconstituição imune

Dentro das primeiras semanas de tratamento com medicamentos antirretrovirais, alguns pacientes vivendo com HIV, principalmente os que são positivos para esse vírus há algum tempo e com histórico de infecções oportunistas (infecções que podem ocorrer quando o sistema imunológico está enfraquecido), podem desenvolver reações inflamatórias (como dor, vermelhidão, inchaço e febre) que podem assemelhar-se a infecções e causar problemas graves. Acredita-se que essas reações sejam causadas pela recuperação parcial da capacidade do organismo de combater infecções, anteriormente reprimida pelo HIV. Se você ficar preocupado com qualquer novo sintoma ou alteração na sua saúde após o início do tratamento contra o HIV, por favor, converse com seu médico.

Infecções oportunistas

Os pacientes em tratamento com **Epivir®** ou qualquer outro antirretroviral ainda podem desenvolver infecções oportunistas (infecções que podem ocorrer quando o organismo está enfraquecido), devido a complicações da infecção pelo HIV. Portanto, o médico deverá acompanhar rigorosamente o seu tratamento.

Coinfecção com hepatite B

Se você tem hepatite B crônica, não interrompa o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá haver recorrência (retorno) de sua hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado.



Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre essas atividades. Devem ser levados em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos deste medicamento quando se pretende estabelecer a capacidade de o paciente tratado com **Epivir®** dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Se você está grávida, planejando ficar grávida logo ou está amamentando, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

De forma geral, em crianças cujas mães usaram ITRNs durante a gravidez, é provável que o benefício da redução das chances de se transmitir o HIV seja maior do que o risco de o feto sofrer efeitos colaterais.

É importante pesar, cuidadosamente, o benefício de se usar **Epivir®** durante a gravidez, contra a possibilidade de efeitos adversos na criança antes ou depois do nascimento. Seu médico irá discutir esses riscos com você.

É recomendado que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento.

As substâncias ativas de **Epivir®** podem ser encontradas no leite materno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os pacientes diabéticos devem levar em consideração que **Epivir®** solução oral contém sacarose.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Interações medicamentosas

É importante você avisar seu médico sobre qualquer outro medicamento que você usa. Por isso, se você toma ou tomou recentemente algum outro medicamento, informe isso a seu médico. Fale inclusive sobre os que você usa sem prescrição médica. Outros medicamentos podem afetar a ação de **Epivir®**, assim como **Epivir®** pode afetar a ação de outros medicamentos. **Epivir®** não deve ser administrado junto com zalcitabina e entricitabina.

Alguns medicamentos podem afetar a ação de **Epivir®** ou tornar mais provável a ocorrência de efeitos secundários, como sulfametoxazol-trimetoprima (também conhecido como cotrimoxazol, um antibiótico utilizado no tratamento de alguns tipos de pneumonia ou toxoplasmose).

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Epivir® solução oral deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C. Recomenda-se descartar a solução um mês após a abertura do frasco.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por um mês

Aspectos físicos/ Características organolépticas

Solução clara, variando de incolor a amarelo-pálido, com odor de fruta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Uso oral.

Deve-se utilizar a seringa fornecida para medir precisamente a dose ecomendada pelo médico. Siga as instruções abaixo.

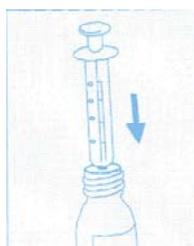
1 – Remova a tampa do frasco;



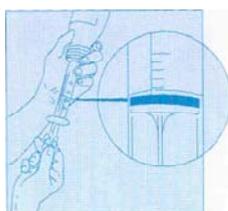
2 – Empurre o adaptador plástico na boca do frasco, segurando-o firmemente;



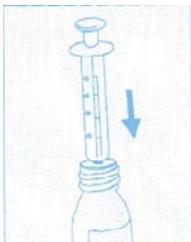
3 – Insira a seringa firmemente no adaptador;



4 – Inverta o frasco e puxe o êmbolo da seringa até que a quantidade correta seja retirada;



5 – Retorne o frasco à posição normal e remova a seringa do adaptador;



6 – Tampe o frasco;



7 – Administre a dose diretamente na boca, apertando o êmbolo lentamente, dando o tempo necessário para engolir. Se o conteúdo for espirrado com força, pode ocorrer engasgo.

8 – Após o uso, a seringa deve ser cuidadosamente lavada em água limpa e não deve ser deixada no frasco.

Posologia

Use sempre **Epivir®** exatamente como seu médico lhe receitou.

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade

A dose usual de **Epivir®** em adultos e adolescentes acima de 12 anos é de 300 mg (30 mL) por dia. Podem ser administrados 150 mg (15 mL) duas vezes ao dia, ou 300 mg (30 mL) uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade

A dose recomendada de **Epivir®** para crianças de 3 meses a 12 anos de idade é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até o máximo 300 mg (30 mL)/dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados são insuficientes para recomendar doses específicas.

Pacientes com insuficiência renal

Se você tem problemas nos rins, sua dose pode ser reduzida. Por favor, siga as instruções fornecidas pelo seu médico.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes portadores de disfunção do fígado moderada ou grave, exceto se for acompanhada de insuficiência renal.



Idosos

É aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função dos rins e alteração dos parâmetros do sangue.

O tratamento com Epivir® não previne o risco de transmissão do vírus HIV pelo contato sexual ou por contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar e então continue com o esquema prescrito. Não tome doses dobradas para repor doses esquecidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, **Epivir®** pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível determinar se algumas reações adversas são causadas por **Epivir®**, por outros medicamentos que você usa ao mesmo tempo ou pela doença provocada pelo HIV. Por isso, é muito importante que você mantenha seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com esta lista de efeitos colaterais; você pode não desenvolvê-los.

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Hiperlactemia (acúmulo de ácido lático no sangue);
- Dor de cabeça;
- Náuseas, vômitos, dor estomacal, diarreia (a inflamação do pâncreas pode ser a causa desses sintomas);
- Erupções na pele (manchas vermelhas e placas pelo corpo, coceira);
- Queda de cabelo;
- Dores nas juntas;
- Distúrbios musculares;
- Cansaço, febre, sensação generalizada de mal estar.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Anemia (redução do número de glóbulos vermelhos no sangue), neutropenia (redução do número de glóbulos brancos no sangue) e redução do número de plaquetas (componentes do sangue responsáveis pela coagulação). Se a produção de seus glóbulos vermelhos diminuir, você pode sentir sintomas como cansaço e dificuldade para respirar. A redução dos glóbulos brancos pode deixá-lo mais propenso a infecções. Se sua contagem de plaquetas estiver baixa, você pode apresentar hematomas (manchas roxas) mais facilmente.
- Aumento em certas enzimas do fígado.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Acidose láctica (excesso de ácido lático no sangue);
- Inflamação do pâncreas;
- Ruptura/lesão do tecido muscular.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):



-
- Anemia acentuada (diminuição acentuada das células vermelhas do sangue);
 - Dormência, sensação de formigamento ou sensação de fraqueza nas pernas.

Podem ocorrer mudanças na distribuição da gordura corporal, bem como elevação na concentração de gorduras e de açúcar no sangue. As mudanças na gordura corporal podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e órgãos internos, aumento das mamas e crescimento da camada de gordura atrás do pescoço. A incidência dessa reação adversa depende de muitos fatores, entre eles a combinação específica das drogas antirretrovirais.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A ingestão acidental de grande quantidade de **Epivir®** dificilmente lhe causará problemas graves. Entretanto, você deve consultar seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível ou procurar a emergência do hospital mais próximo para aconselhamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc. - 7333 Mississauga Road North
Mississauga, Ontário, L5N 6L4 – Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MINISTÉRIO DA SAÚDE.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO – O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO

Epivir_sol_oral_GDS20_IPI08_L0612



**SAC**
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33